FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1960

THÈSE

N° 684

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Paul-André ROETHLISBERGER

né le 17 Mai 1928 à SANARY (Var)

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'IPRONIAZIDE DANS LE TRAITEMENT DE L'ANGINE DE POITRINE.

Président : Mr. SOULIE, Professeur.

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1960

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Paul-André ROETHLISBERGER

né le 17 Mai 1928 à SANARY (Var)

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'IPRONIAZIDE DANS LE TRAITEMENT DE L'ANGINE DE POITRINE.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Président : Mr. SOULIE, Professeur.

ÉDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PROFESSEURS

18-1-60

18-1-60

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillain (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Laubry (C.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Loeper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN . . . . . **Léon BINET.**
Membre de l'Institut

ASSESSEUR . . . . . **Jean VERNE.**

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
» (Prof[r] à titre personnel)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M. F.)
» » (Prof[r] à titre personnel)	SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
» » (Prof[r] à titre personnel)	BOURLIÈRE (F.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Inst. G. Roussy)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales — Cochin	QUÉNU (J.)
Cliniques chirurgicales — Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales — Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Cliniques chirurgicales — Salpêtrière	MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART-D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	ALAJOUANINE (T.)
Cliniques médicales — Boucicaut	LENÈGRE (J.)
Cliniques médicales — Broussais	SOULIÉ (P.)
Cliniques médicales — Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales — St-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hotel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Laribolsière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie Sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	SÉNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Laribolsière)	SÉZE (S. de)
Histologie	VERNE (J.)

	MM.
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
— — (Profr à titre personnel)	DEPARIS (M.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIÉDELIÈVRE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (R.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
» (Profr à titre personnel)	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	BINET (L.)
» (Profr à titre personnel)	BARGETON (D.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
» » (Profr à titre personnel)	DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	LÉGER (L.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	NÉVOT (A.) pr. s. ch. BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.), pr. s. ch. POLONOSKI (J.), m. conf.
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	DENOIX (P.) MATHE (G.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.), pr. s. ch.
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.)
Histologie	COUJARD (R.) pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	CORNET (A).
Hygiène	BOYER (J.), pr. s. ch. CORRE-HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DEROBERT (L.), pr. s. ch. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) SARAUX (H.)

	MM.
Orthopédie	JUDET (R.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C.), pr. s. ch. CHABAUD (A.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GERMAIN (A.) LAURENCE (G.) agr. pér. LORTAT-JACOB (J.-L.) LOYGUE (J.) MERCADIER PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) MAURICE (J.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M BOUR (H.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CASTAIGNE (P.), m. conf. CATINAT (J.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) FREZAL (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) NICK (J.) PEQUIGNOT (H.) m. conf. ROYER (P.) WOLFROMM (R.)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.), MANDE (R.), MOZZICONACCI (P.), POLONOVSKI (C.), ROSSIER (A.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.), LECHAT (P.)
Physiologie	PARROT (J.), pr. s. ch., DEJOURS (P.)
Physique médicale	GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch., KELLERSHOHN
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.)
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DUCHÉ (D.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNÉA (P.), CHAPUT (Mme A.), m.c. agr., GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.), LAMOTTE (M.)
Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.), AMELINE (A.), pr. s. ch., HUGUIER (J.), OLIVIER (C.), PADOVANI (P.), POILLEUX (F.), ROUX (M.), VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	BOUDIN (G.), CONTE (M.), DOMART (A.), PERRAULT (M.), RAMBERT (P.), THIEFFRY (S.), TURIAF (J.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.), LEPAGE (F.), MAYER (M.), RAVINA (J.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.), OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)
Médecine légale	GAULTIER

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Biochimie médicale	ETTORI (J.) Pr. à t. pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H.), Mlle CHAINTREUIL (G.), Mlle HURÉ (A.)
Conservateur en Chef	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A-M.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considerées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A la mémoire du Docteur PAUL ROETHLISBERGER
mon Grand-Père

A mes Parents
avec toute ma reconnaissance

A mes Amis.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538108_0028

A Monsieur le Professeur P. SOULIE

Professeur de Clinique Médicale à la

Faculté de médecine de Paris

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

qui m'a fait le grand honneur de présider cette thèse.

En témoignage de mon respect et de ma profonde reconnaissance.

A Mon Maitre

Monsieur le Docteur A. ABAZA

Médecin assistant des Hôpitaux de Paris
Médecin Chef de l'Hôpital de Villeneuve-St-Georges
Officier de la Légion d'Honneur

qui m'a fait l'honneur de me confier de travail.

Qu'il trouve ici le témoignage de ma reconnaissance pour la bienveillance dont il p'a entouré et pour l'enseignement qu'il m'a prodigué

A mes Maitres

Monsieur le Docteur M. BRETON
Chirurgien Chef de l'Hôpital de Pontoise

Monsieur le Docteur Cl. H. DURAND
Médecin Assistant des Hôpitaux de Paris
Médecin Chef de l'Hôpital de Pontoise

Monsieur le Docteur E. BOYER
Chirurgien Chef de l'Hpotal de Villeneuve-St-Georges

Qu'il me soit permis de leur exprimer ici
le témoignage de ma gratitude.

A mes Maitres de la Faculté de Médecine
et des Hôpitaux de Paris

A mon Jury de Thèse

En hommage respectueux

Je remercie les Laboratoires ROCHE

de leur précieuse collaboration.

I N T R O D U C T I O N

Dès 1952 l'ISONIAZIDE et son dérivé isopropylé l'IPRONIAZIDE furent expérimentés chez l'animal puis chez l'homme et se révélèrent très actifs contre le bacille de Koch.

Mais si l'ISONIAZIDE eut la destinée que l'on connait et reste actuellement l'une des armes les plus puissantes mises à la disposition du phtisiologue, l'IPRONIAZIDE, en dépit d'un pouvoir bactériostatique comparable, fut rapidement abandonné car plus toxique et mal supporté aux doses utiles (5 à 10 mgrs. par kilo de poids et par jour).

Néanmoins, l'expérimentation de ce produit avait permis d'observer indépendamment de son activité tuberculostatique l'apparition d'effets secondaires très divers, dont certains paraissaient utilisables en thérapeutique. On constata, en particulier, qu'il semble exercer une stimulation sur le système nerveux central susceptible de provoquer un certain état d'euphorie et de bien être.

Cette propriété a retenu l'attention des psychiatres, qui ces dernières années ont administré ce produit à la dose de 100 à 200 mgrs. par jour à de nombreux sujets présentant des états dépressifs de diverses natures.

Devant les bons résultats obtenus T. CESARMANN, de l'Institut de Cardiologie de Mexico, songea à l'utiliser chez ceux de ses patients qui étaient déprimés. C'est ainsi que le 3 Mai 1957 il commença à traiter par 150 mgrs. quotidiens d'IPRONIAZIDE un certain nombre de ses ma-

lades, tous porteurs d'une affection cardiaque.

L'un de ceux-ci, qui présentait de très fréquentes crises d'angine de poitrine lors d'efforts minimes, et en decubitus, vit disparaitre complètement ses douleurs au bout de quelques jours et put effectuer des efforts considérables sans la moindre gêne. La suppression de la médication fut suivie huit jours après de la réapparition du syndrome dans son intensité antérieure. La reprise du traitement eut le même effet spectaculaire qu'auparavant.

Indépendamment, P. COSSIO, à Buenos-Aires, fit la même constatation quelques mois plus tard. En effet, il apprit incidemment qu'un de ses malades, angineux grave depuis de nombreuses années, n'avait plus aucune douleur et n'utilisait plus la TRINITRINE. De plus il avait abandonné tout traitement spécifique de sa maladie, et ne consultait plus. Par contre, il continuait à absorber chaque jour I50 mgrs d'IPRONIAZIDE médicament qui lui avait été prescrit quelques mois auparavant comme euphorisant.

CESARMAN et COSSIO furent chacun extrêmement supris et s'empressèrent de vérifier l'effet de la drogue en l'administrant à un certain nombre d'angineux choisis parmi leurs malades.

CESARMAN confirma ses espoirs dans I00% des cas et pensa que l'on possédait enfin le médicament spécifique de l'angor, au même titre que l'est par exemple l'Insuline pour le diabète, ou la Digitaline pour l'insuffisance cardiaque.

COSSIO n'observa de résultats favorables que dans 70% des cas et émit l'hypothèse d'une action exclusivement antalgique, sans influence sur l'évolution propre de la coronarite.

Depuis, de nombreux travaux ont été publiés, qui confirment l'efficacité indéniable du produit, sans qu'il soit possible de préci-

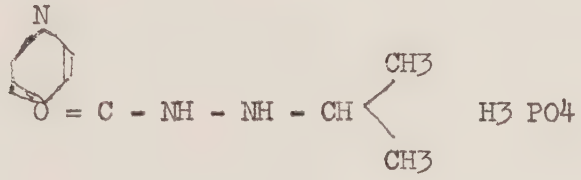
ser le mode d'action de celui-ci mais qui révèlent également certains inconvénients qui en limitent les indiaations.

Dès que nous avons pris connaissance de la publication de CESARMAN, et à l'instigation de notre Maître, A. ABAZA, médecin assistant des Hôpitaux de Paris, Médecin Chef de l'Hôpital de Villeneuve-St-Georges, nous avons expérimenté ce produit chez quelques angineux, pour la plupart rebelles aux thérapeutiques habituelles.

Nous espérons que cette étude contribuera, quoique pour une part modeste, à mieux connaître l'utilisation d'un produit qui nous parait devoir jouer un rôle dans un domaine de la thérapeutique où les possibilités sont encore assez limitées.

CHIMIE ET PHARMACODYNAMIE DE L'IPRONIAZIDE

L'Iproniazide* (Phosphate d'1 isonicotinoyl - 2 - isopropyl hydrazine) dont la synthèse fut effectuée en I952 avec les dérivés pyridiniques de l'Amithiozone.



est le dérivé isopropylé de l'Isoniazide et possède comme ce dernier une activité tuberculostatique importante.

Mais c'est de plus un puissant inhibiteur de la Monoamine-Oxydase, enzyme qui intervient dans le catabolisme de la sérotonime (5 Hydroxytryptamine) et des catecholamines.

Il a été démontré chez l'animal que l'administration d'Iproniazide provoque au niveau du tissu cérébral une augmentation de ces amines et tout particulièrement de la sérotonime et de la Noradrenaline.

Cette inhibition de la monoamine-oxydase semble irrévérsible.

* Spécialisé par les Laboratoires ROCHE sous le nom de MARSILID

On a tendance actuellement à rattacher à cette réaction métabolique l'effet de la stimulation centrale que provoque l'Iproniazide et diverses méthodes ont été proposées dernièrement pour apprécier cette action et la comparer à celle de toute une série de corps actuellement à l'étude, qui possèderaient un pouvoir d'inhibition de la monoamine-oxydase et des propriétés pharmaco-dynamiques analogues à celles de l'Iproniazide.

- Antagonisme à l'égard de la Réserpine (la Réserpine provoque chez le lapin, une dépression, un ptosis et un myosis qui sont inversés par la Tryptamine (précurseur de la Sérotonine). Cet effet est fortement potentialisé par l'Iproniazide.

- L'effet convulsivant créé, chez l'animal, par l'injection intra-veineuse de Tryptamine est également potentialisé par l'Iproniazide.

- Enfin, le taux d'élimination urinaire de la Tryptamine semble un test sensible de l'inhibition de la monoamine-oxydase chez l'homme.

On a également constaté que l'Iproniazide potentialise diverses drogues, aussi bien à action dépressive que stimulante, probablement par interférence métabolique au niveau du foie et action sur la monoamine-oxydase hépatique.

En résumé, il est certain que l'Iproniazide inhibe l'activité enzymatique de la monoamine-oxydase au niveau du cerveau et du foie. Par contre, il a été impossible de démontrer expérimentalement, l'action directe de l'Iproniazide sur le coeur, au niveau duquel il n'a pas été possible de mettre en évidence la présence d'une monoamine-oxydase.

Seule une augmentation de la concentration des catécholamines a été observée au niveau du myocarde après administration d'Iproniazide mais le phénomène ne suffit pas à éclaircit l'action antialgique anti-angineuse de l'Iproniazide qui n'a pas actuellement d'explication connue.

Signalons cependant qu'à des doses très supérieures à celles utilisées en thérapeutique F. MERCIER et ses collaborateurs ont mis en vidence l'action coronarodilatatrice de l'Iproniazide chez le chien et que M. BISIANI et des collaborateurs ont démontré chez la souris que le produit inhibe l'action coronaro-constrictive de la Pitressine.

Enfin, le métabolisme de l'Iproniazide est par ailleurs incomplètement éclairci: 50% de la dose ingérée sont excrétés par les urines, l'action du produit est lente à apparaitre, son effet est prolongé et le médicament semble agir par accumulation.

RESUME DES TRAVAUX PARUS DANS LA

LITTERATURE CONCERNANT L'ACTION DE L'IPRONIAZIDE

SUR L'ANGOR PECTORIS

RESULTATS OBTENUS

En I957 CESARMAN immédiatement après sa découverte fortuite, sélectionna 4I angineux graves d'effort et de decubitus , avec E.C.G. pathologique et consommation de TRINITRINE égale ou supérieure à 4 doses par jour.

Il s'agissait de 32 hommes et de 9 femmes , âgés de 44 à 66 ans, dont le syndrome évoluait depuis 1 à 8 ans, et qui avaient été traités par toutes les médications classiques, à l'exception de l'IODE I3I. I7 avaient des séquelles d'infarctus, et 9 présentaient des infarctus à répétition.

Il leur administra I50 mg d'Iproniazide par jour en 3 prises de 50 mg à l'exclusion de tout autre traitement spécifique de l'angor, la TRINITRINE mise à part, et constata dans tous les cas une rémission complète de la symptomatologie angineuse et une récupération de la capacité d'effort avec consommation de Trinitrine réduite à zéro.

Cet effet, se manifesta progressivement au bout de 3 à 10 jours et fut complet 4 à I2 jours après le début du traitement.

La suppression du médicament dans I0 cas ou la réduction de celui-ci à 75 mg dans 4 cas, provoqua en 3 à 8 jours une réapparition des symptômes.

La durée de traitement à l'époque de sa publication variait suivant les cas de I8 jours à 4 mois.

COSSIO, dont l'attention avait aussi été áttirée tout à fait par hasard, vérifia d'abord avec succès l'effet de la drogue sur une seule malade puis publia un travail portant sur 36 observations d'angor pectoris diagnostiqué sur la base des symptômes sybjectifs classiques et confirmés par l'E.C.G. Parmi ceux-ci 26 hommes et 10 femmes âgés de 4I à 78 ans, chez lesquels la durée d'évolution de la maladie variait entre 3 semaines et I8 ans:

- I8 étaient hypertendus,
- 5 diabétiques,
- 3 présentaient une cardiopathie rhumatismale: rétrécissement ou insuffisance aortique.

Il distingua suivant l'intensité des troubles 3 groupes :

- dans un premier groupe I8 angineux qui présentaient des douleurs à certains efforts sélectifs et à la suite de grandes émotions, exceptionnellement au repos,

- dans un second groupe I2 malades avec des crises douloureuses provoquées par des efforts ou des émotions minimes et angor de decubitus,

- un troisième groupe enfin, comportait 6 malades victimes de crises paroxystiques et subintrantes en dépit d'un repos absolu , mal calmées par la Trinitrine et nécessitant parfois l'usage de Morphine.

Il nota la fréquence des crises pendant I5 jours, puis administra I50 mg d'Iproniazide pendant les 3 semaines suivantes, en supprimant toute autre médication, Trinitrine et parfois Anti-Coagulants exceptés. Suivant l'effet obtenu il augmenta la dose à 200 mg ou l'abaissa à 100 et même à 75 mg par jour. Il obtient dans I5 cas (40%)

une disparition complète ou presque du syndrome douloureux. Dans 11 cas une diminution de la moitié au moins du nombre et de l'intensité des crises, portant surtout sur les douleurs nocturnes. Les résultats furent sensiblement meilleurs dans le premier groupe que dans les 2 autres. L'amélioration, lorsqu'elle se produisait, survenait progressivement en général à partir du 3° au 7° jour, parfois dès la première dose et d'autres fois vers la 2° ou 3° semaine.

La suppression de la drogue amenait une réapparition des douleurs du 5° au IO° jour, à l'exception d'un cas où l'amélioration se maintint un mois.

Par la suite, COSSIO confirma l'ensemble de ces résultats, et publia une nouvelle étude portant sur I20 cas, classés de la même manière que précédemment, en 3 groupes de gravité croissante:

- 65 dans le premier,
- 45 dans le second
- IO dans le troisième.

Il s'agissait de 88 hommes et 32 femmes de 37 à 78 ans, dont les premiers troubles étaient apparus 2 semaines à I7 ans auparavant. Parmi ceux-ci I7 avaient présenté antérieurement un infarctus du myocarde:

- 56 étaient hypertendus
- I7 étaient diabétiques
- 10 étaient atteints de rétrécissement aortique,
- 2 de rétrécissement mitral

35 malades furent traités par 300 mg d'Isoniazide quotidien, qui fut remplacé par l'Iproniazide en cas d'échec.

Dans I/3 des cas il obtint une disparition complète de l'angor au bout de 3 à 7 jours. Dans un autre I/3 des cas il obtint une diminution de la moitié ou plus de l'intensité, de la durée et de la fréquence des crises, portant surtout sur les crises nocturnes et celles provoquées par des émotions. Chez les autres malades il n'obtint pas d'effet même en portant la dose à 200 mg . La substitution de l'Isoniazide, lorsque celui-ci était inefficace, par l'Iproniazide dans 8 cas provoqua une disparition et une amélioration chez un sujet sur deux de l'angor.

Par contre, chez les malades traités avec succès par l'Iproniazide, le remplacement de ce corps par l'Isoniazide amenait une rechute dans la moitié des cas.

Enfin, cet auteur signale à la fin de sa publication avoir traité I80 malades pendant le temps écoulé entre la terminaison de son ouvrage et l'impression de celui-ci, avec des résultats qui confirment les précédents.

W. SCHWEITZER de Bâle s'intéressa aussi à l'action de l'Iproniazide sur l'angor après la publication du premier résultat et dès la 29.9.58 expérimenta ce produit à la dose de I50 mg par jour sur 30 malades âgés de 45 à 79 ans (22 hommes et 8 femmes, dont 20 hypertendus et 4 qui avaient présenté dans leurs antécédents un infarctus du myocarde).

L'effet de la drogue se manifesta dans tous les cas au bout de 3 à 11 jours. I) furent guéris et I2 nettement améliorés. Dans tous les cas l'effet sur la tolérance à l'effort fut excellente et on assista même dans quelques cas à un retour à la normale.

Chez 7 malades, qui présentaient des doyleurs de decubitus celles-ci disparurent complètement et 2 malades en etat de mal angineux n'eurent plus que de rares douleurs. L'arrêt du traitement dans I5 cas

Chez 7 malades, qui présentaient des douleurs de decubitus, celles-ci disparurent complètement, et 2 malades en état de mal angineux n'eurent plus que de rares douleurs. L'arrêt du traitement dans I5 cas amena au bout de 8 à I4 jours une réapparition de tous les signes antérieurs.

Ultérieurement, W. SCHWEITZER avec P. VON PLANTA publia une étude plus détaillée concernant 100 malades traités par l'Iproniazide à la même dose, pendant I2 à 222 jours.

Parmi ceux-ci, âgés de 45 à 75 ans, se trouvaient 67 hommes et 33 femmes.

Du point de vue étiologique :
- 56 étaient hypertendus,
- I4 présentaient une lésion vasculaire rhumatismale (3 rétrécissements aortiques et 3 insuffisances aortiques),
- 6 étaient insuffisants cardiaques.

Sur ces 100 malades tous présentaient des crises d'angine d'effort, 44 avaient également des crises de decubitus.

Les douleurs d'effort disparurent dans 48% des cas et furent améliorées dans 49%. Dans 3 cas elles ne furent pas influencées. Les douleurs de décubitus disparurent complètement dans 63% des cas et partiellement dans 29% des cas, dans 1 cas elles furent aggravées.

L'amélioration se fit sentir au bout de 7 jours en moyenne (2 à I8) et l'effet fut maximum vers le 20° jour et resta constant pendant toute la période de traitement dans 98% des cas.

Dans 74% des cas l'arrpet de l'Iproniazide provoqua en 10 à 20 jours une réapparition des signes subjectifs.

A.M. MASTER à New-York consacra à l'Iproniazide une importante publication en octobre I958. Il,relève dans celle-ci les résultats de ces observations concernant 74 malades : 58 hommes et I6 femmes âgés de 50 à 70 ans, traités par I50 mg d'Iproniazide pendant des périodes allant d'une semaine à 5 mois. Il s'agit d'angineux sévères consommant 2 à 20 doses de TRINITRINE par jour, à l'exception de 6 qui sont en état de mal angineux et consomment de 20 à 60 doses de TRINITRINE. Dans I3 cas il observa une disparition complète de la douleur avec la possibilité pour ceux-ci d'effectuer un travail normal.

Dans 28 cas une disparition complète des crises d'angor qui ne réapparaissent qu'occasionnellement lors d'exercices sévères. A côté de ces 4I résultats favorables il obtint des effets douteux dans 3 cas où une amélioration sembla se produire, mais fut suivie d'une aggravation.

L'action du produit se manifesta 3 à I0 jours après le début du traitement et persista de quelques jours à 2 semaines après la cessation de celui-ci. Dans un cas elle se maintint 2 mois.

Divers auteurs se penchèrent sur le même problème.

A Londres, M.K. TOWERS et P. WOOD traitèrent 40 angineux sévères d'effort ou de décubitus. Chez 24 d'entre eux la situation allait en s'aggravant, alors qu'elle était stable chez I6 autres. Tous, sauf cinq, avaient des anomalies de l'E.C.G. montrant soit une insuffisance cronarienne, soit des séquelles d'infarctus.

L'absorbtion de 50 mg d'Iproniazide toutes les 8 ou I2 heures amena une amélioration qui se manifesta entre le 5° et le 30° jour du traitement chez 3I malades. Parmi ceux-ci :

- I7 n'avaient plus de douleurs, que de façon tout à fait occasionnelle et seulement après un effort important,

- I4 étaient très améliorés,mais avaient encore des crises lors d'efforts très modérés,

Parmi les 9 derniers :

- 1 était décédé,
- 4 autres avaient arrêté le traitement en raison d'une mauvaise tolérance du produit,

- I9 malades ont continué à prendre de l'Iproniazide pendant 3 mois et I7 ont été améliorés.

Citons également les travaux de B. LOZADA - N. TEMPONE - G. MUNIAGURRIA et D. VICARIO à Buenos-aires. Ces auteurs ont traité 20 angineux: I7 hommes et 3 femmes par I50 mg d'Iproniazide, abaissés à 100 mg par jour en cas d'intolérance. Parmi ces 20 malades , 9 avaient des antécédents d'infarctus du myocarde. Leurs résultats furent moins brillants dans l'ensemble :

- satisfaisants dans 7 cas (diminution sensible de l'intensité et du nombre des crises, réduction notable de la consommation de TRINITRINE).

- pédiocres dans 3 cas où la réduction des crises n'excédait pas une à 2 par jour, sans modification nette de leur intensité,

- nuls dans 10 cas.

D'autres auteurs argentins : J.A. BARRERA et R.G. TURIELLA ont également expérimenté l'action de l'Iproniazide sur l'angor, mais à doses un peu moindres : 75 mg élevés jusqu'à I50 mg dans les cas graves. Leurs statistiques portent sur 30 angineux dont le diagnostic a été établi cliniquement ou électrocardiographiquement: 20 hommes et 10 femmes âgés de 33 à 84 ans et dont l'ancienneté de la maladie varie de 1 mois à 25 ans, avec dans 6 cas des séquelles d'un infarctus antérieur. Ils obtinrent :

- 100% d'amélioration chez 11 malades, soit 36,66% des cas
- 75% d'amélioration chez 4 malades, soit I3,33% des cas
- 50% d'amélioration chez 10 malades, soit 33,33% des cas
- 25% d'amélioration chez 2 malades, soit 6,66% des cas,
- 0% d'amélioration chez 3 malades, soit I0% des cas.

L'effet apparaissait entre le début du traitement et la première semaine, quelques fois seulement au bout d'un mois. Chez quelques malades les douleurs réapparurent après la suppression de la drogue, les autres conservèrent leur amélioration.

G. BINDA et A. FASOLI traitèrent 30 angineux par 100 à I50 mg d'Iproniazide et notèrent chez 22 malades la disparition complète des crises. Chez 4 malades une nette amélioration, l'action de la drogue se manifesta en général au bout de 4 jours, et ne persista que 6 à 7 jours après la suppression de celle-ci.

Enfin, plus récemment, J.G. VIDELA et R.M.A. MATHE ont traité 50 cas d'angor de la même manière; chez ces 3I hommes et I9 femmes, 25 avaient de 50 à 60 ans, I7 de 6I à 70 ans et 8 plus de 70 ans.

L'ancienneté de la maladie était comprise entre 1 mois et I5 ans (1 an ou plus dans 70% des cas), I4 avaient eu un infarctus du myocarde et 6 une thrombose coronarienne aiguë ou subaiguë, 39

étaient hypertendus, et 4 avaient une lésion valvulaire aortique: rétrécissement ou insuffisance, parfois les deux, I7 avaient des crises de décubitus.

La dose de 75 mg suffit dans I7 cas, mais dut être portée chez les autres à 100 ou I50 mg par jour. Dans 22 cas la durée du traitement fut de I5 à 60 jours, de 30 jours à 7 mois chez I6 malades et de 10 mois ou plus dans les I2 autres cas.

- Les résultats furent excellents dans 24% des cas (I2 malades) avec disparition complète du presque de la douleur.

- ils furent bons dans 56% des cas (28 malades) avec réduction franche du nombre de la durée et de l'intensité des crises,

- moyens dans I0% des cas (5 malades) avec persistance des crises mais meilleure tolérance à l'effort, ou amélioration de l'un quelconque des aspects de l'accès douloureux.

- nuls dans I0% des cas (5 malades).

Le temps d'apparition de la première réponse varia dans la majorité des cas entre 4 et I5 jours, avec effet maximum vers le 30° jour.

Ces derniers mois nous avons pris connaissance de très nombreux travaux similaires effectués dans divers pays et qui confirment les premiers résultats.

En France, en particulier J.J. WILTI - J.P. WIART - P. GODEAU et J. FACQUET ont obtenu chez 20 angineux une amélioration remarquable dans 9 cas et nette dans 6 cas. CAHEN - FINAS et FROMENT à Lyon sur 38 malades traités par l'Iproniazide ont constaté I3 fois la disparition complète de l'angor, 10 fois une amélioration importante et 4 fois une légère amélioration.

Citons également l'étude de R. GALIGER en Argentine qui a administré à 27 malades ce produit à des doses variant de I50 à 250 mg et a obtenu I3 très bons résultats et I3 résultays moyens.

Sur 25 sujets traités, KLAUS - LEDERBOGEN et RAUCH à Munich ont obtenu 2I améliorations.

KENDIE à Vienne a noté un effet favorable chez 75% de ses 68 cas.

C. FAUDA et C. CANDIARI à Milan étudient l'effet de l'Iproniazide sur 80 sujets et obtiennent 48,7% de résultats très favorables et 22,5 favorables.

PINES à Caracas décrit 2I bons résultats sur 33 malades (il note l'action plus favorable du produit chez les hypertendus).

GOLLAN en Australie chez I5 sujets observe une amélioration dans I4 cas.

M. SCHOSKE et E. ROTFELD , M;C. BECKER, A. FINKELSTEIN, C.C. SMITH et F.W. WACHTEL ont publié un travail qui nous parait tout particulièrement intéressant. En effet, ces auteurs ont utili-

sé la méthode dite du "Double Blind" se servant d'Iproniazide ou de placebo à l'aveugle et ne vérifiant la nature du produit administré qu'après l'étude des résultats du traitement. Bien que la dose ait été faible (50 et parfois 25 mg par jour seulement) ils ont obtenu 64% des résultats favorables chez les sujets traités pendant 1 mois par l'Iproniazide, 73% chez ceux traités pendant 2 mois et 30% seulement chez ceux qui n'avaient reçu que du Placebo.

ETUDES ELECTROCARDIOGRAPHIQUES

Contrastant avec l'amélioration clinique indéniable conférée par l'Iproniazide à un grand nombre de coronariens, l'étude des tracés électrocardiographiques effectués avant, pendant et après l'administration de ce produit, ne semble pas montrer de modification évidente.

En effet, la plupart des auteurs ont observé que les tracés électrocardiographiques au repos ou après épreuves d'effort n'ont pas varié sous l'effet de la drogue, compte tenu de l'évolution électrique normale de la maladie.

Cependant, CESARMAN signale avoir observé dans certains cas une amélioration du tracé de repos avec disparition des signes d'ischémie, portant sur le segment ST et le voltage de T, et d'autres fois une négativation de l'épreuve d'effort pendant la durée du traitement.

SCHWEIZER et VON PLANTA observent sur 63 électrocardiogrammes pathologiques vérifiés avant et après le traitement :

- 33 tracés inchangés
- 21 tracés qui présentent une très légère diminution des altérations,
- 7 tracés aggravés,

- 2 tracés sur lesquels apparaissent les altérations correspondant à un infarctus du myocarde survenu pendant le traitement.

Ils signalaient qu'il n'existe pas de parallélisme entre l'amélioration clinique et les modifications de l'E.C.G.

Ceux des E.C.G. qui étaient normaux avant le traitement et qui ont été vérifiés après celui-ci sont restés inchangés.

TOWER et WOOD notent une amélioration de l'E.C.G. dans la majorité des cas des malades traités pendant 3 mois ou plus.

BINDA et FASOLI sur 15 tracés comportant des signes d'ischémie myocardique observent :

- 1 tracé redevenu normal
- 7 tracés améliorés
- 6 tracés sans modification.

Par la suite ces auteurs ont consacré une publication à l'étude électrocardiographique de 24 malades traités par l'Iproniazide et ont noté l'amélioration fréquente des tracés lorsque les lésions sont réversibles.

BARRERA et TURIELLA notent chez 2 malades et après le début du traitement une diminution de la sous-dénivellation de ST.

Tous les autres auteurs n'ont pas observé de changement sur les tracés. Certains signalent cependant avoir observé un tracé d'effort resté positif mais sans survenue de douleurs comme par le passé. Citons, en particulier, MASTER qui, sur 28 malades chez lesquels un tracé au repos a été fait avant et après Iproniazide, note :

- 20 E.C.G. non modifiés

- 2 détériorés
- 2 qui présentent une amélioration des séquelles d'infarctus
- 4 tracés avec légère ou équivoque amélioration, mais difficiles à interpréter car l'amélioration électrique était déjà amorcée avant le traitement.

Et sur 6 malades présentant un E.C.G. normal au repos avec épreuve d'effort positive, aucun changement.

Il résulte de cette revue générale qu'il y a opposition entre la constance des effets cliniques antialgiques du syndrome angor et la rareté des modifications électrocardiographiques discrètes et passagères.

ACTION SUR LA TENSION ARTERIELLE

L'action hypotensive de l'Iproniazide est connue depuis l'expérimentation du produit. Certains auteurs l'ont étudiée spécialement et snt songé à l'utiliser en thérapeutique.

Tous les travaux que nous avons cités précédemment en font état.

CESARMAN signale une diminution de l'ordre de 20 mm pour la systolique et de 10 mm pour la diastolique , avec parfois une hypotension orthostatique.

COSSIO fait les mêmes constatations et signale un cas d'hypotension orthostatique avec syncope vaso-dépressives lors d'ingestion de TRINITRINE.

SCHWEITZER remarque que l'effet hypotenseur est plus net chez les hypertendus. Il note cet effet chez 41 de ses 56 malades hypertendus et chez 11 seulement de ses 33 malades orthotendus. D'autre part, il lui semble que l'effet hypotensif de la drogue s'atténue après 50 à 70 jours de traitement.

MASTER pense que l'hypotension avec effets orthostatiques prononcés procurés par le produit et auxquels il rapporte les vertiges lipothymies et syncopes fréquemment observés lors de changement de position, peut être liée à une action cérébrale directe de la drogue

ou à des interférences avec la fonction labyrinthique. Il pense que la drogue est probablement contre-indiquée chez les malades ayant une tension systolique inférieure à 10.

TOWERS et WOOD signalent chez I5 patients des étourdissements et des vertiges, en général légers, mais suffisamment sévères dans 5 cas pour obliger à interrompre la thérapeutique et note chez certains d'entre eux que cet état coïncide avec des chutes tensionnelles importantes.

BARRERA et TURIELA citent deux cas d'hypotension orthostatique avec lipothymies de type ganglioplégique.

VIDELA et MATHE ont étudié de manière assez précise l'effet de l'Iproniazide sur la tension artérielle. Ils ont remarqué dans 28 cas sur 50 une baisse de la tension systolique:

- I5 à 20 mm de mercure dans I3 cas,
- 30 à 40 mm HG dans 9 cas,
- 50 à 60 mm HG dans 6 cas,

et une baisse de la TA diastolique dans 27 cas:

- 5 à 10 mm HG dans I5 cas,
- 20 à 30 mm HG dans 9 cas,
- 40 à 50 mm HG dans 3 cas

et une élévation de celle-ci dans 2 cas (10 et 30 mm HG respectivement).

En conclusion, l'action hypotensive de l'Iproniazide est inconstante, imprévisible dans son importance et sa durée, la majorité des auteurs accordent une action hypotensive à cette drogue, surtout à effet orthostatique à invoquer lors de l'apparition de certains effets secondaires tels les vertiges et les lipothymies.

EFFETS SECONDAIRES

NOTES EN COURS DE TRAITEMENT

Tous les auteurs signalent au cours du traitement par l'Iproniazide la survenue fréquente d'effets secondaires, le plus souvent indésirable, parfois extrêmement gênante et obligeant à diminuer la dose du produit ou à le supprimer complètement.

CESARMAN les classe en :

- digestifs : sécheresse de la bouche, météorisme abdominal constipation, douleurs épigastriques,

- urinaires: retard de la miction (il signale un cas où cet effet fut si important chez l'un de ses patients que celui-ci alla consulter de son propre chef un urologue qui pratiqua une résection transurétrale).

- loco-moteurs : douleurs au niveau des M.I.
- psychique : avec chez la plupart des sujets traités une sensation d'euphorie et de bien être, avec chez quelques malades très âgés apparition possible d'éléments maniaques. Chez quelques autres on note plus rarement une franche somnolence, pouvant dans certains cas provoquer de l'insomnie et de l'agitation.

- neurologiques : tremblements musculaires incontrôlables exacerbés par les exitations extérieures (3 cas) et très souvent vertiges, si importants dans 2 cas que le traitement dut être suspendu provisoirement.

COSSIO note dans 30% des cas l'apparition de ces phénomènes indésirables vers la 2° ou 3° semaine du traitement. Leur disparition suit presque immédiatement l'arrêt de celui-ci. Il les classe par ordre de fréquence, en :

- vertiges fugaces
- fatigue générale surtout dans les jambes
- constipation
- impuissance ou simplement absence d'orgasme
- dyesthésie avec sensation de fatigue musculaire ou malaises indéfinis.

Ces troubles l'ont obligé à abaisser la dose à 100 ou à 75 mg et dans un cas à suspendre définitivement le traitement.

Dans sa 2° publication portant sur 120 malades il constate leur présence dans les 2/3 des cas. Ce sont par ordre de fréquence également : faiblesse, paresthésie, nervosité, syncopes, impuissance et tremblements musculaires. Ils se manifestent après la 3°, 4° ou 5° semaine, de traitement et sont plus marqués chez les sujets les plus âgés. L'usage de Vitamine B1 et de Pyridoxine permet parfois de les atténuer ou de les éviter. La suppression de la drogue les fait disparaitre en une à deux semaines. Cependant, il note que ces effets ne sont jamais sérieux, mais parfois si désagréables que les malades préfèrent renoncer à l'Proniazide, malgré la disparition des douleurs.

Il signale dans 5 cas l'apparition de syncopes, qui sont survenues dans 2 cas après l'usage de la Trinitrine, produit antérieurement bien toléré; ces syncopes sont en général transitoires, mais ont abouti dans un cas, chez un malade porteur d'un rétrécissement aortique, à la mort.

Il note également que l'impression de fatigue signalée par le malade survient en général en position debout, plus souvent le matin au lever, et parfois à la marche.

SCHWEITZER remarque l'apparition fréquente chez ses malades à partir du 3° au II° jour des réactions secondaires. Il s'agit :

- d'impuissance (I0 cas sur I4)
- de constipation (I4 cas sur 24)
- ou d'euphorie.

SCHWEITZER, dans sa seconde publication faite avec P.VON PLANTA et portant sur 100 cas, étudie mieux encore les effets secondaires, qu'il classe ainsi:

- impuissance, parfois diminution de la libido ou simplement retard de l'éjaculation (87%)
- constipation (74%)
- troubles du sommeil qui est entrecoupé de fréquents réveils (50%)
- fatigue 2I%
- loudeur dans les jambes I5%
- vertiges 11%
- stimulation psychique 4%
- troubles de la miction 8%
- sécheresse de la bouche 4%
- intolérance à l'alcool 3%
- tremblements musculaires 3%

L'un au moins de ces symptômes s'est manifesté chez 89% de ces malades et a amené l'interruption du traitement dans 46% des cas.

Dans 7 cas sur 30 le traitement put être poursuivi à doses moindres : 100 mg par 24 heures. Enfin, ces effets apparurent vers le 10° jour et furent maximum vers le 25° jour.

MASTER consacre aussi un chapitre important de sa publication à tous les phénomènes indésirables qui se sont produits chez ses malades pendant l'administration de l'Iproniazide. I4 seulement sur 74 en ont été exempts. Il distingue selon l'appareil intéressé :

les effets digestifs :
- constipation 25 cas
- sécheresse de la bouche 8 cas
- flatulence 2I cas
- hépatite 1 cas

les effets génito-urinaires :
- troubles urinaires I9 cas
- impuissance 7 cas

Les effets cardio-vasculaire :
- vertiges 25 cas
- baisse très marquée de la TA 4 cas
- syncopes 3 cas

les effets sur le système nerveux central :
- névrite 4 cas

et parmi ceux-ci :

les effets cérébraux :

- stimulation cérébrale 9 cas
- céphalée 6 cas
- insomnie 5 cas
- fatigue et somnolence 6 cas

Il signale également un gain ent de poids dans 4 cas qu'il attribue à une augmentation de l'appétit et peut être aussi à une rétention hydrosaline.

les effets divers :

- de sueurs profuses dans 3 cas.
- 2 malades rendus impuissants cessèrent d'absorber le produit et un retour à la normale se fit en 1 à 2 jours.

Chez un malade on constate une aggravation de séquelles d'hémiplégie, mais celui-ci désira néanmoins poursuivre le traitement.

Enfin, occasionnellement , il nota des tremblements musculaires , des cauchemars, et exceptionnellement une intolérance à l'alcool.

Tous ces phénomènes furent atténués dans une certaine mesure par l'absorption, avec chaque prise de 50 mg d'Iproniazide, d'une dragée de 25 mg de Pyridoxine.

LOZABA, MUNIAGURIA, VIGARIO furent également considérablement gênés dans la conduite du traitement par l'apparition chez 26 de leur 32 malades d'effets secondaires. Ils citent dans l'ordre de

fréquence :

- céphalée I5 cas
- étourdissement I5 cas
- impuissance I2 cas
- asthénie 8 cas
- euphorie 3 cas
- épigastralgie 2 cas
- diarrhée 2 cas
- paresthésie 2 cas
- sueurs froides 2 cas
- vertiges 2 cas
- troubles de la vue 2 cas
- altérations psychiques 2 cas
- palpitations 1 cas
- dysurie 1 cas
- insomnie 1 cas
- vomissements 1 cas

TOWER et WOOD signalent également l'apparition dans de nombreux cas, au bout de une à 4 semaines, des troubles divers, les plus fréquemment observés furent des vertiges et des étoudissements (I5 cas), en général légers et transitoires, mais suffisamment sévères dans 5 cas pour obliger à interrompre le traitement. Il a observé également l'apparition d'oedèmes pulmonaires dans 2 cas. D'autres fois, une faiblesse dans les jambes et chez quelques sujets un gain de poids de 5 à 6 Kg. Du fait de ses manifestations diverses 4 patients ne supportèrent pas le produit plus d'une à deux semaines.

BARRERA et TURIELA décrivent les diverses manifestations qu'ils ont observés dans 24 cas sur 30, soit 80% des sujets traités. Ce furent :

- dans I0 cas des troubles gastro-intestinaux,

- dans 9 cas de l'insomnie
- dans 5 cas une constipation
- dans 5 cas une impuissance
- dans 3 cas un retard à la miction
- dans 3 cas une excitation psycho-motrice
- dans 2 cas une oppression précordiale (très différente de la douleur angineuse)
- dans 2 cas une angoisse
- dans 2 cas une céphalée
- dans 2 cas des palpitations
- dans 2 cas des lipothylies (avec hypotension) survenant lorsque le sujet se lève,

L'intensité importante de ces effets secondaires les ont obligés à supprimer la drogue dans I2 cas, mais seulement provisoirement dans 4 cas, et dans 2 autres cas à diminuer la posologie (25 et 50 mg)

VIDELA et MATHE décrivent dans l'ordre décroissant l'apparition de :

- vertiges,
- insomnie
- constipation
- impuissance sexuelle
- dysurie
- lassitude
- soubresauts musculaires
- troubles digestifs.

Tous ceux-ci ont disparu ou se sont nettement atténués avec la réduction de la dose utilisée, sauf dans 5 cas où le traitement dut être interrompu.

Certains de ces inconvénients furent facilement corrigés par l'adduction des médications habituelles.

ACCIDENTS CONTEMPORAINS DE L'ADMINISTRATION D'IPRONIAZIDE

Des accidents plus graves ont été signalés chez quelques malades pendant la cure d'Iproniazide. Citons en premier lieu, la survenue de thrombose coronaire:

- 4 infarctus du myocarde chez les 36 premiers malades de COSSIO,
- 4 également sur les 100 malades traités par SCHWEITZER et VON PLANTA. Ceux-ci survinrent au 13° 15° 32° et 90° jour de traitement, et se manifestèrent par la réapparition de douleurs que l'Iproniazide n'influençait plus. 2 aboutirent à la mort.

Ces auteurs se sont intéressés à l'incidence de cette maladie chez les coronariens traités par l'Iproniazide; en additionnant diverses statistiques ils sont parvenus à en dénombrer 18 cas, dont 12 mortels pour un total de 515 malades.

MASTER a observé l'apparition chez ces malades traités de deux infarctus du myocarde, dont un mortel, et de 3 cas d'insuffisance coronarienne avec ischémie lésion sous endocarditique.

Ces auteurs pensent qu'il est difficile de rendre l'Iproniazide responsable de tels accidents, en raison de la gravité de l'état des malades traités, et de l'évolution fréquente des angineux vers la thrombose coronarienne.

COSSIO cite le cas d'une syncope mortelle probablement en rapport avec une hypotension orthostatique.

SCHWEITZER décrit également 2 cas de ramolissement cérébral, dont l'un a abouti à la mort, 2 cas de rétention d'urine, et 2 psychoses graves.

PAPP et BENAIM signalent la survenue de crises d'agitation cérébrale très violentes survenant à la suite d'injections de Dolosal chez un malade traité pour angine de poitrine par l'Iproniazide.

Ces derniers temps un rapprochement a été fait entre l'administration de l'Iproniazide et l'apparition d'ictère.

Quelques cas très rares avaient étésignalés lors de l'expérimentation de la drogue pour ses effets anti-tuberculeux, mais l'on pensa à l'époque qu'il s'agissait d'hépatites épidémiques habituelles. A nouveau depuis que la drogue est utilisée en psychiatrie en particulier, certains cas d'ictères ont été signalés.

SCHERBEL en 1957 cite 3 cas d'hépatites toxiques.

En 1958, DEVERTEUIL et LEIMAN rapportent un décès secondaire à une nécrose hépatique.

ZETZEL et KAPLAN publient un rapport détaillé concernant 3 cas d'ictère, dont un mortel, et mentionnent deux cas supplémentaires.

FRANTZ décrit un cas semblable et mentionne un second patient décédé de nécrose massive du foie.

BENAIM et DIXON à Londres publient l'observation de 2 cas d'ictère (sur 60 malades psychiatriques).

PARE et SANDLER à la même époque citent 2 cas d'ictère survenus l'un chez un malade traité pour angor rebelle, l'autre chez un sujet atteint de troubles psychiques qui décéda.

Enfin, en décembre 1958 CAHN et PEREZ à New-York consacrent une publication détaillée à ce problème et décrivent 9 cas d'ictère survenus pendant ou après un traitement à base d'Iproniazide.

Il ressort de ces divers travaux que l'ictère associé à l'administration de l'Iproniazide est très rare : 1 pour 2.000 malades traités selon les auteurs britanniques:

- qu'il est indépendant de la dose, de la dure d'administration du produit
- qu'il peut se produire plusieurs jours, parfois plusieurs semaines après la suppression de celui-ci
- qu'il se manifeste cliniquement et biologiquement de la même manière que l'ictère par hépatite épidémique (cependant on note très souvent l'absence de fièvre).

Par contre, son pronostic est nettement plus sombre que celui de l'hépatite virale, car il évolue assez souvent vers l'éhaptite nécrotique, de type toxique et la mort, (15% des cas selon PARE et BANDLER).

Dans la majorité des cas où cet accident se produit les malades ne semblent pas spécialement prédisposés par des antécédents

hépatiques particuliers.

Certains auteurs ont pensé qu'il pouvait s'agir simplement d'hépatites épidémiques apparaissant du fait de circonstances fortuites et favorisées par l'inhibition du système de l'amine-oxydase par l'Iproniazide. Mais ils estiment qu'il est difficile d'éliminer d'emblée un effet toxique direct de ce corps.

L'hépato-toxicité de l'I.I.H. a fait l'objet d'une mise au point dans un éditorial publié à New-York en Juillet 1959 par E.R. JOLLY. On lit dans ce travail que le nombre de cas d'hépatites survenues chez des sujets traités par l'I.I.H. se monte à 230. Parmi ceux-ci on compte 51 décès, la relation entre le produit et la maladie semble bien établie. Cet accident survient donc une fois sur 3 à 4.000 sujets traités et la mortalité chez ceux-ci est de 20 à 25%. L'hépatite est caractérisée par une apparition indidieuse et une évolution particulièrement foudroyante. Les caractères cliniques de cette affection ne se différencient de ceux de l'hépatite infectieuse que par sa sévérité. Les facteurs prédisposant à une sensibilité hépatique de l'I.I.H. n'ont pas été élucidés. On ne connait pas de méthode susceptible de prévoir la menace d'une atteinte hépatique, et ce , malgré l'habitude qui a été prise de répéter les bilans hépatiques. Mais lorsque l'hépatite survient elle ne cède pas immédiatement à l'intérruption de la drogue. On ne connait pas actuellement de traitement préventif ou curatif spécifique de cette affection. Il ne semble pas exister de relation entre la dose administrée et la survenue de l'hépatite, comme le prouve l'étude des observations publiées. Cependant, il apparait que le pourcentage d'hépatites a diminué ces dernier mois, parallèlement au développement de l'utilisation de doses plus faibles. Par ailleurs, il ne semble pas exister de relation entre l'hépatotoxicité de l'I.I.H. et la durée du traitement mais il faut constater que cette complication survient rarement au cours de la première semaine du traitement.

MODE D'ACTION

Le mode d'action de la drogue est actuellement inconnu. Aucune des diverses hypothèses relatives à son mécanisme n'a jusqu'à présent été confirmée par les faits.

CESARMAN a soulevé l'hypothèse d'une action métabolique et pense qu'il se produit peut être, au niveau du coeur, une diminution des besoins d'oxygène ou une augmentation de l'apport de celui-ci, en relation avec l'augmentation de la sérotonine et des catécholamines provoquée par l'inhibition de la monoamine oxydase.

SCHWEITZER songe également à une action directe ou indirecte des catecholamines.

COSSIO pense d'abord à une action antalgique spécifique de la drogue, qui produirait un blocage chimique du stimulus spécifique responsable de la douleur, mais ne modifierait en rien le fonctionnement des coronaires.

Par la suite il envisage la possibilité d'une action directe sur le tissu musculaire en général et la myocarde en particulier, créant une diminution de l'excitabilité et de la contractibilité de celui-ci qui expliquerait la baisse de la pression artérielle et la diminution du nombre des extra systoles quand celles-ci existent (phénomènes qu'il a également constatés).

MASTER pense qu'il est beaucoup plus vraisemblable d'incriminer une action cérébrale directe avec élévation du seuil de perception de la douleur. Il se base pour appuyer sa thèse sur la fréquence et l'importance de la stimulation psychique et cérébrale de la drogue et sur le fait que les malades sur lesquels le produit a la plus d'action sont les plus appréhensifs.

De toute manière, tous les auteurs ont noté que l'action de l'Iproniazide ne semble pas s'apparenter à celle des médications coronaro-dilatatrice utilisée habituellement, la disparition des douleurs n'étant pas accompagnée régulièrement de modifications électrocardiographiques et la maladie coronarienne semblant continuer à évoluer malgré la disparition des crises douloureuses constrictives.

Signalons pour terminer que certains ont été frappés par une analogie d'action avec les ganglioplégiques (hypotension orthostatique, sécheresse de la bouche, constipation et surtout potentialisation de certaines drogues: alcool, éther, etc...) bien que les épreuves pharmacodynamiques ne permettent pas de classer l'Iproniazide parmi les ganglioplégiques.

CONCLUSIONS GENERALES DE DIVERS AUTEURS

CESARMAN fut surpris par la découverte "miraculeuse" d'un produit qui lui semblait destiné à transformer le pronostic, l'évolution de la maladie coronarienne, et à apporter à l'angineux une amélioration aussi grande que l'insuline aux diabétiques.

Les statistiques ultérieures, quoique nettement favorables dans l'ensemble, ne furent aussi jamais aussi spectaculaires que la sienne.

COSSIO, frappé par l'absence de parallélisme entre les signes cliniques et électriques, pense que l'on possède un excellent antalgique spécifique de l'angor mais qui n'influe pas sur la coronarité elle-même.

Cependant, il croit que ce produit reste indiqué chez tous les angineux graves sans restriction et dans la mesure où il est toléré.

MASTER signale qu'il n'a jamais vu une drogue aussi active contre l'angor pendant ses nombreuses années de pratique, ainsi que SCHWEITZER et VON PLANTA. Ils sont plus spécialement frappés par l'effet hypotenseur et brady-cardisant du produit et se demandent si la diminution du débit cardiaque ainsi produite ne peut pas, dans une certaine mesure, favoriser une thrombose au niveau des coronaires ou des artères cérébrales.

Mais MASTER pense que le produit est contre-indiqué chez les sujets à TA systolique inférieure à 10 et, d'après SCHWEITZER, aussi bien chez les malades suspects d'artérite cérébrale.

Par ailleurs, certains se demande si un médicament qui semble avoir un effet plus marqué sur la douleur angineuse que sur les causes organiques de la maladie et qui a également un effet euphorisant et énergisant reconnu, ne peut dans une certaine mesure aggraver les coronariens, en les incitant aux imprudences et en leur permettant d'effectuer des efforts qui demandent au myocarde un travail nettement au-dessus de ses possibilités. Une surveillance médicale stricte semble donc nécessaire à tous.

MASTER, qui redoute plus spécialement la possibilité d'ictère grave , pense que cette drogue devrait être interdite à tout malade ayant un passé hépatique.

Néanmoins, l'accord est unanime sur le fait que le produit qui possède une activité incontestable, peut rendre de grands services.

Un grand recul et une expérimentation clinique plus poussée permettent probablement de mieux préciser ses indications, de mieux connaître la posologie nécessaire et de pallier à ses inconvénients de manière plus efficace, à moins que l'avenir ne mette à la disposition des cliniciens des produits voisins, aussi actifs sur la douleur angineuse, mais moins toxiques.

E.R. JOLLY, dans l'éditorial déjà cité de Juillet 1959, écrit que l'I.I.H. malgré son potentiel toxique, reste de l'avis de la plupart des spécialistes qui l'ont utilisée un produit valable, qui garde son indication chez les malades atteints de formes graves ayant

résisté aux autres thérapeutiques. Le danger que comporte son utilisation ne parait pas, en effet, supérieur à celui de certains traitements couramment prescrits. Seuls les médecins qui en ont l'habitude doivent l'utiliser pour traiter des malades, chez lequels le risque encouru est contre-balancé par la sévérité des symptômes.

ETUDES PERSONNELLES

M A T E R I E L

Nous avons sélectionné et traité par l'Iproniazide vingt et cas de coronarite le plus souvent sévère, avec crises angineuses fréquentes survenant plusieurs fois par 24 heures, et activité très limitée, parfois réduite à néant.

La plupart de ces malades avaient été peu améliorés ou étaient franchement rebelles aux traitements classiques. Parmi ces vingt et un sujets I4 hommes et 7 femmes, dont l'âge s'échelonnait de 45 à 85 ans :

- 1 sujet de 45 ans
- 7 sujet de 50 à 59 ans
- 8 sujets de 60 à 69 ans
- 4 sujets de 70 à 79 ans
- 1 sujet de 85 ans

Le diagnostic de l'angor établi par l'anamnèse reposait sur :

- le caractère constrictif et angoissant de la douleur
- son siège et parfois ses irradiations caractéristiques,
- ses liens avec l'effort musculaire ou digestif et les émotions,
- l'action de la TRINITRINE,

et étaient confirmés, dans la très grande majorité des cas, par un

tracé électrocardiographique pathologique, montrant la présence sur les tracés au repos soit des altérations caractéristiques de l'insuffisance coronaire, soit l'existence de séquelles d'un infarctus du myocarde.

Signalons quelques cas particuliers:

- une malade avec douleur peu caractéristique chez laquelle l'Iproniazide fut utilisée pour confirmer le diagnostic,

- une malade myxoedémateuse chez laquelle l'apparition de crises angineuses empêchait toute opothérapie.

Nous n'avons pas relevé sur l'ensemble des malades d'autres étiologies que l'athérome vasculaire (aucun malade n'était syphilitique, aucun n'était porteur d'une valvulopathie aortique).

- trois malades avaient présenté dans leurs antécédents un infarctus du myocarde,

- un autre malade une thrombose aiguë coronarienne,

- deux sujets présentaient des séquelles électrocaediographiques de nécrose myocardique sans que l'interrogatoire n'amène de précision à ce sujet.

- 5 malades étaient franchement hypertendus,

- 7 autres étaient modérément hypertendus (soit sujets à de fréquentes poussées hypertensives, soit d'anciens hypertendus),

- 1 sujet présentait une insuffisance cardiaque associée.

- 1 sujet était porteur d'un souffle d'insuffisance mitrale, probablement rhumatismale.

Signalons également :

- 2 gastrectomisés pour ulcus digestif,
- 2 sujets myxoedémateux,
- et un autre ulcéreux depuis cinq ans, en poussée lors du traitement,
- 1 sujet opéré d'une hernie diaphragmatique.

L'ancienneté du syndrome angineux était comprise entre quelques semaines et dix sept ans.

Treize malades avaient des crises spontanées d'angor de decubitus.

La consommation moyenne de TRINITRINE était voisine ou inférieure à 4 doses par jour dans 11 cas:

- comprise entre 5 et 10 doses dans 6 cas,
- supérieure à 10 doses dans 4 cas.

METHODE

Nous avons relevé en interrogeant chaque malade l'intensité, la durée, la fréquence, ainsi que les circonstances d'apparition des crises douloureuses et l'activité du malade.

Nous leur avons demandé de noter chaque jour le nombre des crises ainsi que la quantité de TRINITINE consommée. Dès que nous avons eu une notion exacte de l'intensité du syndrome, nous avons commencé une cure d'Iproniazide à la dose de I50 mg chaque jour, en trois prises de 50 mg toutes les huit heures, absorbées après les repas.

Par la suite , nous avons réservé cette dose au traitement d'attaque et nous n'avons parfois administré que 100 mg d'emblée, cette dose nous paraissant suffisante dans bien des cas et parfois nettement mieux tolérée par le malade.

Pendant l'application de ce produit nous avons supprimé l'usage des médicaments classiques de l'angor, à l'exception des anticoagulants (dérivés du Dicoumarol) lorsqu'ils étaient indiqués, et de la Trinitrine.

Si le malade était atteint d'une affection d'un autre ordre (ulcère digestif, myxoedème, etc...) nous l'avons traité par les moyens habituels.

Dans 7 cas, nous avons substitué à l'Iproniazide un placebo d'aspect identique pendant une durée allant de quelques jours à 15 jours.

Lorsque un résultat favorable avait été obtenu, et spécialement en cas de mauvaise tolérance du produit, nous avons diminué la dose progressivement, afin de découvrir la dose d'entretien la plus faible qui soit à la fois suffisamment active et bien tolérée.

Les malades ont été examinés cliniquement et suivis du point de vue électrocardiographique avant et pendant le traitement. Parmi ceux-ci:

- 5 malades faisant partie de la clientèle personnelle du Monsieur A. ABAZA - Méd'cin Chef de l'Hôpital de Villeneuve St Georges.

- 6 malades ont été hospitalisés à Villeneuve St Georges,

- 2 malades ont été traités en collaboration avec leur médecin habituel,

- les autres ont été suivis à la consultation de l'Hôpital de Villeneuve St Georges.

R E S U L T A T S

Ils portent en fait sur I7 cas, car une malade a abandonné le traitement dès les premiers jours sous un prétexte futile et 3 sujets ont été perdus de vue (2 parmi ces derniers nous ont fait demander un nouvel échantillon du produit, mais ne se sont pas présentés au rendez-vous qui leur a été alors fixé) ayant été probablement soulagés.

Cinq fois l'utilisation du produit s'est soldée par un échec. Parmi ceux-ci, 2 cas où l'administration du produit dut être suspendue au bout de 7 et de I2 jours, en raison de l'apparition d'une franche intolérance (impression de malaise général). Chez les 3 autres sujets, le traitement fut interrompu après 10, I5 et 28 jours, car il ne semblait avoir aucun effet.

Chez les I2 autres malades traités, nous avons obtenu un résultat favorable, avec dans 9 cas une disparition complète ou pratiquement complète des douleurs et la possibilité pour le sujet d'effectuer des efforts nettement plus marqués et de mener une vie normale ou toutefois incomparablement plus active.

Trois autres malades ont été améliorés d'une manière sensible, mais continuent à avoir des crises relativement fréquentes.

- chez l'un de ceux-ci le nombre moyen des crises est passé de 2 à 3 crises par jour à 2 à 3 crises par semaine, en dépit de la reprise d'une existence sensiblement normale,

- chez le second, angor intriqué avec épine irritative nasale et irradiation faciale de la douleur, la consommation de TRINITRINE s'est abaissée de 6 à I0 à seulement 0 à 4 par jour, avec disparition complète des précordialgies, mais irradiation faciale non influencée.

- le troisième n'a plus que 5 à 6 crises par jour à la place de 10 à I5, les crises de decubitus qui survenaient plusieurs fois chaque nuit ayant complétement disparu.

Chez I2 malades auwuels l'Iproniazide a conféré une disparition complète ou une notable diminution du syndrome angineux, l'action du produit a commencé à se manifester après 3 à I5 jours (sept en moyenne), mais la réponse totale n'a été obtenue qu'au bout de I0 à 30 jours. Cette lenteur peut expliquer certains échecs; le malade, même averti, refuse parfois d'absorber pendant plus d'une à deux semaines un médicament qui lui semble absolument inefficace.

Dans 5 cas où l'Iproniazide fut remplacée par un placebo dès que l'effet maximum semblait obtenu (au bout de 3 semaines à un mois) les douleurs commencèrent à réapparaitre quatre fois au bout de 3 à 6 jours, discrètes et peu fréquentes d'abord, mais allant en s'accentuant progressivement. La cinquième fois elles ne réapparurent que 3 semaines après la suppression de la drogue.

Une nouvelle application du produit eut le même effet favorable, plus rapidement parfois si l'interruption avait été courte.

Dans 2 cas une interruption de la médication au bout de 38 et de 40 jours provoqua 8 et I0 jours après , la réapparition de crises très violentes ayant nécessité dans un cas l'injection quotidienne de morphine et la reprise ultérieure du traitement, en dépit d'une mauvaise tolérance de celui-ci.

En revanche, il semble que lorsque la cure s'est prolongée pendant plusieurs mois, les douleurs réapparaissent après un laps de temps plus considérable et dans 3 cas, la suppression de la drogue après 50 jours, 4 et 5 mois respectivement, ne provoqua pas la réapparition des troubles, l'amélioration persistant depuis plusieurs mois.

Lorsque nous avons utilisé une dose initiale de 100 mg l'action favorable du produit semble un petit peu plus longue à apparaître, mais elle nous apparut aussi nette que lorsque nous avons utilisé I50 mg avec une tolérance parfois nettement supérieure.

Enfin, dans de nombreux cas, des doses très faibles , de l'ordre de 50 mg parfois même de 25 mg nous ont paru suffisantes pour entretenir l'amélioration.

Un sujet a été amélioré par des cures répétées et discontinues (100 mg quotidiens pendant I5 jours par mois).

Au cours du traitement 5 semaines, après le début de celui-ci, une malade âgée de 85 ans décéda avec réapparition de douleurs précordiales extrêmement violentes que la TRINITRINE ne calmait plus, traduisant très vraisemblablement l'apparition d'un infarctus du myocarde. Ceci semble prouver un fait mentionné par les divers auteurs ayant manipulé l'Iproniazide suivant lequel ce médicament agit favorablement et puissamment sur la douleur angineuse, sans influencer l'évolution de la maladie coronarienne sous-jacente.

Un autre sujet , le 51° jour du traitement fit un épisode bronchitique fébrile avec poussée d'asystolie, tachycardie, discrets oedèmes malléolaires et pulmonaires, oligurien effondrement tendineux et syndrome azotémique, sans réapparition de la douleur angineuse, mais dévolution fatale.

Nous ne pensions pas qu'il s'agisse d'un infarctus du myocarde indolore, malheureusement dans aucun de ces deux cas un E.C.G. ne put être pratiqué.

E. C. G.

Du point de vue électrocardiographique nous avons observé au cours du traitement 6 tracés non modifiés:

- 1 tracé nettement altéré chez un sujet traité pendant quatre semaines sans résultat clinique appréciable (apparition d'un T. négatif en AVL),

- 6 tracés très améliorés (chez des malades améliorés cliniquement).

1 - Réduction d'un sous décalage important du segment ST en D1, D2, VL, VF et de V2 à V5 et
Réduction du décalage supérieur de ST en AVR.

2 - Disparition d'un sous dénivellement discret de ST de V4 à V6

3 - Disparition d'un sous-décalage atteignant 3 à 4 mm en V4.

4 - Disparition d'un sous décalage marqué de ST en D1 , D2, V6 et Onde T devenue positive en AVL

5 - T. négatif en AVL redevenu positif

6 - T. négatif en V4 devenu diaphasique à prédominance de positivité de type ±

EFFETS SECONDAIRES

Chez douze sujets traités nous avons observé l'apparition d'un ou de plusieurs effets secondaires divers qui ont parfois gêné considérablement la conduite du traitement, mais qui plus rarement ont semblé avoir un effet bénéfique.

Signalons, en premier lieu, que nous avons fréquemment observé l'effet hypotensif de la drogue.

La tension artérielle s'est abaissée modérément dans 8 cas (10 à 30 mm de mercure pour la systolique
9 à 25 mm de mercure pour la diastolique).

Quatre parmi ces sujets étaient hypertendus.

Dans 3 autres cas l'hypotension fut très marquée, de l'ordre de :

70 mm Hg pour la systolique	35 mm Hg pour la diastolique
50 mm Hg " "	30 mm Hg " "
35 mm Hg " "	30 mm Hg " "

Ces trois sujets étaient des hypertendus.

Mais nous avons été particulièrement frappés par l'apparition fréquente d'une hypotension orthostatique qui fut considérable dans 5 cas. On constata respectivement les chutes tensionnelles suivantes:

de	50 mm Hg	pour la systolique		35 mm Hg	pour la diastolique
	50 mm HG	"	"	30 mm Hg	" "
	40 mm Hg	"	"	20 mm Hg	" "
	35 mm Hg	"	"	I5 mm Hg	" "
	20 mm Hg	"	"	IO mm Hg	" "

Seul ce dernier malade n'était pas hypertendu et ne fut pas gêné. Chez les quatre premiers cette hypotension orthostatique s'est accompagnée de vertiges, de lipothymie et, dans 3 cas, de chutes brutales sans prodromes lors de levers brusques; enfin, de faiblesses dans les jambes, à la marche. La chute tensionnelle semblait, dans chaque cas, s'atténuer au bout de quelques minutes de station debout, mais restait cependant marquée.

Par ailleurs, nous avons classé les divers effets secondaires observés selon l'ordre de fréquence en :

- Vertiges ..... 4 cas
- Faiblesses dans les jambes ..... 4 cas
- Lipothymies et chutes ..... 3 cas
- Constipations ..... 3 cas
- Troubles de la miction ..... 3 cas
- Euphorie ..... 3 cas
- Somnolence ..... 2 cas
- Malaise général ..... 2 cas
- Insomnie ..... I cas
- Impuissance ..... I cas
- Tremblements spontanés ..... I cas
- Diarrhée ..... I cas

- Vomissements ..... I cas
- Sécheresse de la bouche ..... I cas
- Céphalée ..... I cas
- Troubles de l'accomodation .... I cas
- Douleurs au niveau des membres inférieurs ..... I cas
- Troubles de la déglutition .... I cas
- Sueurs profuses ..... I cas

Signalons également l'apparition à deux reprises chez un malade d'oedème malléolaire fugace.

Enfin, le produit semble parfois avoir eu un effet bradycardisant modéré.

Tous ces troubles sont apparus au bout de 4 à 21 jours et ont été en s'accentuant progressivement. Ils ont persisté de 2 à 10 jours après la suspension de la drogue.

Dans deux cas leur apparition précoce nous a obligé à interrompre définitivement le traitement, le 7° et le 12° jour respectivement Un autre malade, chez lequel le produit amenait l'apparition d'une impuissance complète et qui, par ailleurs, était complètement libéré de son angor par le produit, refusa de poursuivre le traitement. Dans un cas l'apparition des troubles urinaires, consistant en un retard important de la miction confiant à la rétention d'urine, obligea à interrompre la drogue après 38 jours, mais le traitement fut repris un mois après à dose moindre (100 puis 50 mg) et fut bien toléré.

Dans la plupart des cas l'adjonction de Vitamine B1, et surtout de Pyridoxine, associée à la réduction de la quantité d'Iproniazide administrée, les fit disparaitre ou les rendit supportables.

Dans nos IO cas nous avons eu la chance de ne rencontrer aucun cas d'ictère ou de subictère toxique; dans les cas où nous avons pratiqué les épreuves fonctionnelles hépatiques au cours de l'emploi de l'Iproniazide, nous n'avons noté aucune réponse anormale à ces tests.

OBSERVATIONS PERSONNELLES

D. PIERRE

Ancien soldat des troupes coloniales, âgé de 5I ans, éthylique, gastrectomisé en I957 pour ulcus de l'antre pylorique, il est sujet à de fréquentes poussées hypertensives (TA variant pour la systolique entre I3 et 20 et pour la diastolique entre 8 et I2). Il souffre d'angine de poitrine depuis I7 ans.

En I942, pendant un séjour dans un camp de concentration sont apparues pour la première fois des douleurs rétro-sternales en barre, à type de broiement du coeur dans un étau, survenant à l'effort (marche prolongée surtout) et cédant rapidement au repos. Le malade est hospitalisé au Val de Grâce pendant 6 mois puis réformé. Depuis cette époque, il souffre périodiquement et n'a pu travailler plus de 6 mois par an. Il a choisi il est vrai une activité peu compatible avec son état -(terrassier).

En mars I958, il doit à nouveau interrompre son travail car les douleurs sont devenues extrêmement fréquentes, se produisent après 50 ou I00 mètres de marche, un escalier, etc... De plus des crises spontanées et prolongées surviennent la nuit. La Trinitrine a moins d'effet et agit plus lentement (5 à I0 minutes) plusieurs dragées doivent souvent être prises simultanément. Dès lors, divers traitements sont prescrits (Khelline, Méthyl-3-Chromone, Héparine I.V. dérivés nitrés à action prolongée), associée au repos complet.

Ceux-ci ont peu d'effet et la consommation de Trinitrine reste élevée (4 à I0 doses par jour en moyenne). Devant ces échecs répétés le sujet est hospitalisé le 23 Octobre I958 dans le service du Docteur ABAZA à l'Hôpital de Villeneuve -St-Georges.

A son entrée, il est figé, immobile dans son lit et très anxieux, redoutant l'apparition des douleurs. L'examen permet de noter :

- souffle systolique de pointe, irradiant vers l'aisselle, d'insuffisance mitrale, très probablement rhumatismale,

- un pouls régulier (76, sans extra-systoles),

- TA : I6/9,5

- Pas de signes d'insuffisance cardiaque ni d'artérite des M.I.

- des râles de bronchite disséminés dans les 2 champs pulmonaires.

- le foie déborde légèrement le rebord costal mais n'est pas sensible et il n'existe pas de reflux hépato-jugulaire.

- pas de rate perceptible.

- la radiographie thoracique montre un gros coeur couché avec débord droit important, aorte élargie et déroulée.

- l'E.C.G. montre un T aplati en D1 négatif en AVL

- pas d'anomalie biologique décelée par les examens de laboratoire de routine, à l'exception d'une discrète accélération de la V.S. (mais épisode bronchitique en cours) et en particulier B.W. négatif, pas de trouble de la crase sanguine, tests hépatique normaux.

Le 26 Octobre, le malade présente au cours d'un épisode fébrile une augmentation de la toux et de l'expectoration, un état confusionnel accompagné de tremblements et d'hallucinations (delirium tremens) qui cède rapidement.

A partir du 30 octobre, on lui admnistre chaque jour I50 mg d'Iproniazide en 3 prises de 50 mg. Dès le 4° jour on assiste à une diminution très nette de la fréquence des crises et de leur intensité, mais surtout à une récupération à peu près complète de la capacité d'effort. Le sujet monte et descend les escaliers rapidement, sans douleurs; l'angoisse disparait complètement et est remplacée par une franche euphorie. Seules les grandes émotions (agité ou décès dans la salle) provoquent des crises, qui sont alors très rapidement calmées par la Trinitrine. L'effet sur la TA est difficile à apprécier en raison de sa grande instabilité. Elle varie entre I3 et I6 pour la systolique et 8 et 9,5 pour la diastolique , mais dès le IOème jour survient une hypotension orthostatique nette avec chute de 20 à 40 mm Hg pour la maxima et de I5 à 20 pour la minima. Parallèlement apparaissent quelques vertiges, parfois une lipothymie lorsque le malade se lève et une grande faiblesse dans les jambes lorsqu'il marche. Il se plaint également d'insomnies, de douleurs diffuses au niveau des M.I., mais on observe surtout l'existence de tremblements généralisés survenant spontanément, parfois même pendant le sommeil et exacerbés par les excitations extérieures. Les réflexes ostéotendineux sont très vifs et diffusés.

Il n'existe cependant pas de clonus de la rotule ni de trépidation épileptoïde du pied et l'examen neurologique est par ailleurs négatif.

Aussi I5 jours après le début de ce traitement, le I4 novembre, on ne donne que 100 mg d'Iproniazide par jour et on y associe de la Vitamine B1 et 50 mg de Pyridoxine. L'hypotension orthostatique a tendance à s'atténuer très légèrement, mais les

vertiges et les lipothymies disparaissent; les tremblements s'atténuent ainsi que les douleurs et la faiblesse dans les M.I. Les crises ont alors totalement disparu et le malade se sent absolument normal, son appétit est excellent et son poids augmente de 4 Kg en 1 mois.

L' E.C.G. montre un redressement de l'Onde T en D1 où elle est devenue franchement positive et en AVL où elle est aplatie mais plus négative.

Le 27 novembre, on substitue à l'Iproniazide un placébo d'apparence identique. On assiste alors à la réapparition de quelques crises dès le 3° jours, puis le sujet est opprimé la nuit, dort mal, est à nouveau anxieux et vers le 8° jour se produisent de très violentes crises, nécessitant parfois pour être jugulées la prise de 4 Trinitrine successives.

On donne à nouveau 100 mg d'Iproniazide à partir du 7 Décembre avec le même succès. Cependant , le I8 décembre, survient un épisode bronchitique aigu fébrile avec réapparition de quelques crises et le 2I un état d'agitation très marquée avec obnubilation, tremblements généralisés, sueurs profuses assez semblables à l'état du malade le 3° jour de son hospitalisation. On suspend l'Iproniazide, on injecte des calmants et le malade revient rapidement.

Dès le 29 Décembre, le syndrome angineux réapparait, atteignant le 8 janvier son intensité antérieure avec consommation journalière de 6 à I0 Trinitrines. On recommence alors une cure d' Iproniazide, à la dose de 100 mg par jour, et l'on obtient une diminution franche des crises dès le 10° jour, avec leur disparition complète à partir du 24 janvier. Un électrocardiogramme pratiqué le I5 janvier montre l'existence d'une arythmie complète de type particulier avec interférence de trois rythmes paraissant d'origine sinusale. L'administration quotidienne de 2 comprimés d'Hydroquinidine la fait disparaitre.

Cependant, le sujet se plaint à nouveau de faiblesse dans les jambes et de tremblements, avec parfois également une légère difficulté à uriner et le Ier février on abaisse la dose d'Iproniazide à 50 mg sans que les crises réapparaissent. Tous les effets secondaires disparaissent ainsi que l'hypotension orthostatique, la tolérance à l'effort est toujours excellente et les crises très rares (une Trinitrine par décade). On pratique alors un nouveau bilan biologique qui n'est pas modifié, un E.C.G. qui décèle une amélioration certaine (T positif en AVL) et le malade sort de l'hopital le 11 mars 1959. Il continue à prendre de l'Iproniazide à domicile (50 mg), porté parfois à 100 mg pendant quelques jours lorsque réapparaissent quelques crises. A deux reprises, la suppression du produit ou la diminution de la dose à 25 mg provoquent au bout de quelques jours la réapparition de crises, devenant rapidement quotidiennes, de violence accrue, avec consommation de Trinitrine importante et imposant le repos.

Les effets secondaires sont atténués par la Pyridoxine et ne se produisent que lorsque la drogue est de 100 mg. Enfin, par ailleurs, ce sujet nous a signalé une sensibilité plus marquée à l'alcool (des doses d'habitude bien tolérées amenant un état d'ébriété marquée).

P. JEAN

Homme âgé de 45 ans , gastrectomisé en I95I pour ulcus duodénal chez lequel sont apparus, en mars I958, des douleurs constrictives thoraciques rétro-sternales gauches en barre, irradiant vers le cou et la machoire inférieure, plus rarement vers le bras gauche jusqu'au coude, durant I0 minutes en moyenne (mais parfois plus: 2 heures).

Elles surviennent surtout le matin au réveil, quelquefois lors de marches rapides. Le malade peut parfois l'éviter en s'allongeant dès qu'il ressent une légère gêne précordiale.

Elles sont relativement peu fréquentes (1 à 3 par jour) avec parfois interruption de plusieurs jours.

La Trinitrine agit en 2 à 3 minutes lais 2 dragées sont parfois nécessaires. Un E.C.G. pratiqué en mars I958 met en évidence des signes de coronarite postérieure (inversion de T en D2, D3, AVF et V7).

Le malade interrompt son travail dès le début de ces troubles et suit un traitement comportant Khelline puis Méthyl-3-Chromone. En dehors d'une amélioration transitoire, celui-ci a peu d'effet et le I5 Juillet I958 le malade vient à la consultation du Docteur ABAZA à l'hôpital de Villeneuve St Georges.

L'examen montre alors des bruits du coeur bien frappés, un pouls régulier (70), une image radioscopique cardio-aortique normale tension artérielle I4/8 R.A.S. par ailleurs.

L'Iproniazide est administrée à partir du I7 juillet à la dose de I50 mg chaque jour. Dès le 7° jour, on note une légère

diminution des crises qui disparaissent complètement au bout de 3 semaines de traitement. Le produit est bien toléré. TA I3/8 mais le sujet signale une impuissance complète. Le produit est alors remplacé par un placebo pendantI5 jours. Les crises ne réapparaissent pas jusqu'au 29 aout, d'abord très espavées, puis quotidiennes dès le 2I septembre. L'impuissance a disparu.

Le 26 septembre on administre à nouveau I50 mg d'Iproniazide pendant I5 jours. Les crises disparaissent alors complètement dès le 3° jour. Pas de modification électrocardiographique.

Par la suite le sujet refuse de poursuivre le traitement qu'il rend responsable de l'impuissance.

B. MARCEL

Homme de 57 ans ayant un passé pathologique assez chargé :

- hypertendu ancien (sa maxima varie entre I9 et 24 et sa minima entre 9 et I2) cardiomégalie , aorte élargie et déroulée (4 cms) à l'examen radiologique.

- néphrectomisé en mai I948 pour calcul enclavé du rein gauche,

- Il présente en février I950 à la suite d'un épisode grippal" une hyperthyroïdie aiguë avec métabolisme basal à + 94%, qui nécessite une administration d'anti-thyroïdiens. prolongée pendant 7 mois.

- mais ce n'est qu'en mai I950 qu'apparaissent des douleurs rétro-sternales à type de brulures intenses survenant à la fatigue, 4 à 5 fois par jour, et durant I0 minutes environ; elles s'accompagnent de bouffées de chaleur et d'extra-systoles.

- ces douleurs se précisent les mois suivants devenant plus nettement liées à l'effort , spécialement à la marche. Elles irradient parfois vers l'épaule gauche, ne durant que quelques minutes et sont toujours calmées par le repos.

Des examens électrocardiographiques montrent, outre une surcharge ventriculaire gauche, des signes de coronarite diffuse et la possibilité de séquelles d'infarctus postéro-latéral vraisembla-

blement contemporains de "l'épisode grippal" (T négatif profond en D1, AVL et V5, Q profond en VF, ST sous-dénivelé en V5 et V6).

Dès lors ces phénomènes angineux se reproduisent régulièrement subissant des recrudescences périodiques.

Nénamoins, le malade peut en se soumettant à des restrictions physiques mener une vie à peu près normale, jusqu'en septembre 1954, époque où apparaissent des crises nocturnes d'angine de decubitus.

On ne note pas cependant de modification du tracé électrique. Ses douleurs réagissent en 2 à 3 minutes à la prise d'une dragée de Natirose.

Un traitement anti-coagulant améliore le malade.

D'autre part, à partir de Novembre 1955 surviennent des signes évoquant un début d'artérite des M.I., simple fatigue à la marche, puis crampe dans les M.I. au bout de 30 puis de 10 et même de 5 minutes de marche. Ils sont objectivés par une diminution nette des oscillations artérielles au niveau de la cheville droite surtout et par la difficulté de percevoir les artères pédieuses.

L'activité du malade est alors nettement limitée. Sur fond permanent d'angor d'effort surviennent par périodes des crises d'angor de décubitus, nécessitant, outre l'emploi régulier de la Natirose, des traitements de fond continus (Hydergine, Aminophylline, Papavérine, Méthyl-3-Chromone, Dérivés Nitrés à action prolongée, Anti-coagulants).

Entre ces poussées le malade marche d'avantage et se plaint alors de claudications intermittentes.

Le I-6-I958, se produit une aggravation considérable de son état. Les crises douloureuses deviennent extrêmement fréquentes, plus intenses, survenant le jour et la nuit, spontanément ou à l'occasion d'un effort minime. Il s'agit d'un véritable état de mal et le malade doit s'aliter. La Trinitrine agit toujours aussi rapidement (2 à 3 minutes), mais la consommation de ce produit augmente considérablement, atteignant parfois I6 doses par jour (I0 en moyenne)

Le sujet est examiné à son domicile le 3/6/I958 et l'examen permet de noter un petit souffle distolique de pointe n'irradiant pas, le pouls régulier à 92 pulsations minutes avec quelques extra-systoles, la TA 24/I2. Pas de signes périphériques d'insuffisance cardiaque.

L'E.C.G. montre alors un abaissement du segment ST, atteignant 3 à 4 mm en V4. Taux de prothrombine 85%. Tolérance à l'Héparine $\frac{M}{T} = \frac{9,55}{9,I5}$ Temps de coagulation 6 minutes, temps de saignement 2 minutes.

Un traitement anti-coagulant (Pindione) est aussitôt mis en oeuvre et le 10 juin le taux de prothrombine est abaissé à 20%, avec test de tolérance à l'Héparine $\frac{M}{T} = \frac{23,40}{9,45}$

Le I6/6/I958, devant l'absence totale d'amélioration, on soumet le malade à une cure d'Iproniazide à la dose de 50 mg toutes les I2 heures.

La consommation de Natirose demeure inchangée pendant 6 jours, puis s'abaisse très rapidement, devenant pratiquement nulle dès le 10° jour de ce traitement (2 Natirose par décade du 25 Juin au I4 Juillet).

Devant cette amélioration spectaculaire le malade est autorisé à se lever une heure le 9/7/58 puis 2 heures et enfin 4 heures à partir du I5 juillet. La consommation de Natirose s'élève très légèrement (I0 par décade), mais les rares crises sont extrêmement fugaces et peu violentes. La capacité d'effort est incomparablement supérieure. Le sujet se sent mieux qu'il n'était en Mai, c'est à dire avant sa dernière poussée.

Aucun inconvénient n'est signalé et le produit est parfaitement toléré.

l'Iproniazide est abaissée à 50 mg par 24 heures le I/8/58 puis supprimée 6 jours après. L'amélioration persiste les mois suivants et le malade reprend son travail à I/2 journée à partir du 30/8/58. La consommation de Natirose reste extrêmement faible (0 à 5 décades).

Pendant le traitement par l'Iproniazide la TA a peu varié, oscillant entre 2I et 24 pour la systolique et entre 9,5 et I2,5 pour la diastolique. Le pouls s'est maintenu entre 80 et 90 pulsations à la minute, avec disparition complète des extra-systoles, qui ne sont pas réapparues par la suite.

L'E.C.G. n'a pas varié, mis à part une disparition du sous décalage de ST en V4.

Q. ALBERT

Agé de 5I ans, gros fumeur, avec discrète notion d'éthyle, il subit en I948 l'ablation d'un volumineux calcul rénal gauche et souffre périodiquement depuis cinq ans d'un syndrome ulcéreux cliniquement très caractéristique, alors que des examens radiologiques répétés ne montrent qu'un bulbe duodénal très irrégulier.

Néanmoins, ce forgerons peut accomplir normalement son métier jusqu'à l'apparition brutale il n'y a deux ans d'un syndrome coronarien.

Le I6 Juin I957, ce sujet qui avait effectué la veille des travaux de force spécialement durs, ressent le matin en se levant une douleur précordiale extrêmement violente, à type d'arrachement du thorax, de broiement du coeur dans un étau, qui irradie vers l'angle de la machoire et le bras gauche et s'accompagne d'une sensation d'angoisse intense.

Cette douleur impose le repos complet , cède en 2 heures mais réapparait à chaque tentative de lever où à l'occasion d'un mouvement. Ce n'est que l'administration de Trinitrine vers le 8° jour. qui permet au malade de s'asseoir dans un fauteuil. Après un repos en chambre de trois semaines, au cours duquel un électrocardiogramme est pratiqué ne montrant aucune altération fondamentale du tracé et pendant lequel on met en oeuvre un traitement comportant aminophylline, Papavérine et sédatifs, le malade peut reprendre une vie légèrement plus active. Pendant 6 mois, les douleurs se reproduisent plusieurs fois par jour (4 à 5 fois en moyenne), toujours à l'occasion d'une marche, d'un effort ou d'une émotion et plus spécialement le matin au réveil. Elles durent spontanément une heure ou deux mais sont calmées en I0 à I5 minutes par la prise simultanée de 2 dragées de Scillitrine.

En novembre I957, un nouvel E.C.G. confirme la clinique en montrant une négativation de T. en V4. Un traitement anti-coagulant amène une certaine amélioration. Le malade mène une vie plus active sans toutefois pouvoir travailler. Les douleurs gardent le même caractère, mais nécessitent pour apparaitre un effort plus considérable ou une émotion violente. Elles ne sont plus quotidiennes, cependant l'intervalle entre deux crises ne dépasse jamais 5 à 6 jours.

Mais cette rémission est de courte durée et, dès le printemps I958, les crises se rapprochent pour atteindre à nouveau 5 à 6 par jour au début aout. Exceptionnellement surviennent des douleurs spontanées d'angor de décubitus, mais des efforts très minimes sont des facteurs déclenchants suffisants, l'angoisse est permanente et la consommation de Trinitrine importante (8 à I2 par jour).

Divers traitements sont alors tentés (Papavérine - Aminophylline - Méthyl-3-Chromone, Khelline, Tromexane, Esters nitrés etc..) mais n'amènent pas d'amélioration. Les dérivés nitrés à action prolongée déclenchent une poussée ulcéreuse et doivent être interrompus.

Dès lors, ces deux affections s'aggravent réciproquement, les efforts de vomissements entrainant des précordialgies et la Trinitrine provoquant des gastralgies et obligeant le malade à réduire la consommation de ce produit au minimum.

Le malade est hospitalisé le 23/9/I958 dans le service du Docteur ABAZA à Villeneuve-St-Georges.

En dépit d'un repos absolu au lit, il a, alors, une à quatre crises angineuses phaque jour et il souffre, par ailleurs, de violentes douleurs ulcéreuses 3 à 4 heures après chaque repas. L'angoisse du sujet est permanente et très marquée, l'examen permet de noter :

- des bruits cardiaques bien frappés,

- un pouls régulier (70 pulsations à la minute)
- TA: I3,5/I0,
- Rien à signaler par ailleurs en dehors d'une sensibilité de la région épigastrique réveillée par la palpation.

Radiologiquement :

- image thoracique normale,
- pas de signe direct d'ulcère, mais présence de gros plis oedématies au niveau du bulbe duodénal.

L'E.C.G. :

montre un T. négatif en V4, iso-électrique en V6 traduisant une ischémie antérieure localisée.

Les EXAMENS DE LABORATOIRE :

sont normaux (en particulier : test de tolérance à l'Héparine - taux de prothrombine - Tests Hépatiques - BW).

On soumet le malade à un traitement anti-ulcéreux comprenant anti-spadomiques, pansements gastriques et peptones de caséine. De plus, à partir du 27 septembre, on lui administre I50 mg d'Iproniazide en 3 prises de 50 mg.

On assiste vers le 8° jour de ce traitement à une diminution nette du nombre des crises angineuses, qui deviennent peu intenses et sont calmées immédiatement par une seule dose de Trinitrine, ainsi qu'une disparition complète de l'angoisse qui est remplacée par un optimiste voisin de l'euphorie. La TA s'abaisse légèrement et l'orthostatique accentue encore cette hypotension (I2-8 couché, I0-7 debout), mais aucun vertige n'apparait et le produit est parfaitement toléré. Un mois après le début du traitement, l'effet est plus net encore, les crises angineuses ayant prétiquement complètement disparu avec une récupération de la capacité à l'effort très marquée. Le malade

descend les escaliers se promène dans la cour sans la moindre douleur. Les symptômes ulcéreux ont également disparu.

Le 29 Octobre, on remplace l'Iproniazide par un placebo d'aspect identique et l'on assiste, 5 jours après, à la réapparition de très violentes douleurs, d'intensité croissante, le malade devant à nouveau garder le lit et étant très anxieux.

Aussi le 3 novembre, nous lui administrons à nouveau I50 mg d'Iproniazide chaque jour puis I00 mg seulement à partir du I3 novembre. L'effet est alors spectaculaire dès le troisième jour, le malade n'a que très exceptionnellement une sensation peu intense d'endolorissement précordial, la quantité de Trinitrine consommée est voisine de 0 (0 à 3 par décade), le malade sort de l'Hôpital le 26 novembre et poursuit son traitement à domicile. Son poids a augmenté de 6 kg. TA: I4/8 couché, II/7 debout. Sur le tracé électrocardiographique, l'Onde T en V4 n'est plus exclusivement négative, elle est diphasique à prédominance de positivité , de type $\pm$.

Le T V6 est franchement positif.

Le 5 décembre, le malade est à nouveau hospitalisé pendant quelques jours car une nouvelle poussée ulcéreuse s'est produite, mais sans sans la réapparition de la moindre précordialgie. Le 9 décembre, on abaisse la dose d'Iproniazide (50 mg par jour) que l'on supprime le 2 janvier. La TA se maintient à I4/I0 couché, I3/9,5 debout, les douleurs ne se manifestent absolument pas jusqu'au 27 janvier. Une nouvelle cure d'Iproniazide (100 mg par jour pendant I5 jours) les fait à nouveau disparaitre complètement.

Dès lors et jusqu'en Juin I959, nous ne revoyons le malade qu'assez irrégulièrement tous les 45 jours environ à l'occasion de la réapparition de quelques douleurs. Une petite cure d'Iproniazide (100 mg par jour pendant 8 jours ou I5)a à chaque fois un effet favorable. Le malade mène une vie absolument normale, et si nous ne l'en avions pas fortement dissuadé, il aurait repis son ancien métier de forgeron.

G. GUSTAVE

Employé de la S.N.C.F. âgé de 65 ans, ancienne hypertension connue depuis 1935 (TA systolique variant entre 18 et 23, diastolique entre 9 et 13). Il présente en novembre 1954 un infarctus du myocarde, traité à l'Hôpital de Villeneuve-St-Georges pendant 2 mois.

Après une interruption de 9 mois, il reprend une activité sédentaire à demi-journée, mais souffre parfois de douleurs angineuses d'effort, constrictives et rétrosternales s'accompagnant d'une sensation d'engourdissement du bras gauche l'obligeant à s'arrêter. Il peut arriver à éviter ces douleurs en supprimant tout effort marqué, toute marche prolongée, mais il souffre alors 2 ou 3 fois par mois de crises spontanées nocturnes de même type, mais mal calmées par la Trinitrine.

En Novembre 1958, ses crises d'angor de decubitus deviennent plus fréquentes et la tolérance à l'effort nettement mauvaise. Les repas sont très souvent suivis d'une sensation de brûlure rétrosternale accompagnée de palpitations.

Le malade doit interrompre son travail et est hospitalisé le 18 janvier 1959 dans le service du Docteur ABAZA à l'Hopital de Villeneuve-St-Georges. L'examen du malade permet de noter des bruits du coeur bien frappés (dédoublement de B1 à la pointe) pouls régulier 80, TA 16/10, pas de signes d'insuffisance cardiaque périphérique. Radiologiquement un coeur un peu gros et un bec aortique.

L'E.C.G. montre outre des séquelles d'infarctus antéro-latéral une Onde T d'ischémie sous endocardique de V4 à V6. La laboratoire ne décèle pas d'anomalie, en particulier taux de prothrombine de 100%, test de tolérance à l'Héparine M=T.

Dans les jours qui suivent son hospitalisation, le malade présente parfois après les repas une poussée hypertensive (I9,5/II,5) accompagnée de tachycardie et d'extra-systoles pendant lesquels on perçoit un bruit de galop à la pointe du coeur.

Un repos absolu est prescrit associé à un traitement anti-coagulant (Héparine puis Tromexane) de manière à obtenir un taux de prothrombine voisin de 20%, que l'on s'efforcera de maintenir pendant toute l'hospitalisation. Les crises sont alors assez rares, une toutes les deux à trois nuits, mais chaque repas est suivi de brûlures avec accélération du pouls que calme la Trinitrine.

Le 22 Janvier I959, on administre I50 mg d'Iproniazide chaque jour pendant 1 semaine puis I00 mg par jour, on y associe 50 mg de Pyridoxine.

Les douleurs d'angor de decubitus disparaissent complètement dès le II° jour et les brûlures post-prandiales diminuent d'intensité, puis disparaissent complètement à partir du I5° jour. Le malade se lève progressivement et sort de l'Hôpital le 26 février. Le produit est bien toléré, la TA n'a pas varié (I6/I0), le pouls s'est stabilisé aux environs de 76 et les extrasystoles ne se sont pas reproduites, pas de modifications biologiques, pas de modification de l'E.C.G.

Le malade poursuit le traitement à domicile (Tromexane) avec contrôle du taux de prothrombine tous les I5 jours= Iproniazide 50 mg par jour pendant un mois puis 25 mg pendant 2 mois. Le malade reprend son activité à demi-journée (magasinier) n'a aucune crise depuis sa sortie.

S.M. SUZANNE

Femme de 57 ans chez laquelle a été diagnostiqué en Janvier I955 un myxoedème post-ménopausique cliniquement caractéristique et confirmé par le laboratoire (cholestérol total : 5,70%; métabolisme- 32%), associé à une coronarite latente découverte par l'E.C.G. (Onde T aplatie sur toutes les dérivations, devenant franchement négative au niveau des précordiales).

La malade est néanmoins soumise à une opothérapie thyroïdienne qui amène une amélioration nette des signes objectifs et subjectifs, liés à l'hypothyroïdie ainsi que de sa traduction biologique (métabolisme de base -5,7%; cholesterol 2,40 g. en février I955).

Malheureusement, la malade supporte très mal ce traitement, car il provoque l'apparition de palpitations d'une part, et d'autre part de douleurs rétro-sternales gauches constrictives liées à l'effort (marche rapide, montée des escaliers, fait de soulever une charge), qui obligent la malade à s'arrêter et disparaissent en 5 à 10 minutes. L'action de la Trinitrine est peu nette. Dès lors et pendant 4 ans de très nombreux essais thérapeutiques sont tentés :

- Recherche d'une forme thérapeutique mieux tolérée - Trityrone - Tyroboline - Thyroïde lyopholisée, etc..)

- association avec de nombreux vaso-dilatateurs coronariens et sédatifs cardiaques de tout type,

Aucune tentatives n'aboutit à un résultat satisfaisant et la malade, qui s'accomodait au début de faibles doses d'extraits thyroïdiens administrées de manière discontinue, supprima complètement toute opothérapie en octobre I958.

Elle est adressée le I4/I/I959 à la consultation de l'Hôpital de Villeneuve-St-Georges. Les douleurs angineuses surviennent rarement mais elle se plaint à nouveau de ralentissement psychique avec perte de mémoire, irritabilité marquée, frilosité, troubles des phanères, voix rauque augmentation considérable de poids (5 Kg en 2 mois) , malgré un régime hypocalorique strict. Le métabolisme de base est abaissé à -25%; cholestérol 3,40 gr la TA I6/9,5; pouls : 64 pulsations minute. L'E.C.G. met en évidence une ischémie diffuse antérieure et postérieure avec légère sous-dénivelation de ST en D1 et D2, inversion de T en D3, VF et dans toutes les précordiales.

A partir du I7/I/I959 on administre simultanément chaque jour I00 mg d'Iproniazide dn 2 prises de 50 mg associées à 10 cg d'Extraits thyroïdiens. Les douleurs angineuses d'effort disparaissent complètement dès le I2° jour de ce traitement.

Par contre, les palpitations ressenties par la malade dès le début du traitement ne sont pas influencées et persistent.

L'Iproniazide est réduite de moitié après I5 jours d'administration (2 prises de 25 mg) sans que l'on ne note de réapparition des crises. La TA a peu varié : I5/9,5 en decubitus, I4,5/9 en position debout. Le pouls n'est pas modifié. L'E.C.G. reste semblable, cependant, devant la fréquence des palpitations, la malade interrompt son traitement au bout d'un mois.

C. JEANNETTE

Madame C. JEANNETTE, 68 ans, atteinte d'un goître plongeant depuis l'âge de 20 ans, traité par rayons X et radium en I939, mais paraissant un goître simple non toxique.

Hypertension artérielle depuis l'âge de 40 ans. Chiffres tensionnels très variables depuis I950, allant de 20 à 24 pour la systolique et de 10 à I3 pour diastolique.

Obésité surajoutée, la malade pesant dans 59 à 60 Kg pour une taille de I,45 m.

La malade se plaint avant tout de phénomènes palpitants et d'un discret essoufflement, mais on n'a jamais constaté chez elle de signes objectifs importants d'insuffisance ventriculaire gauche ou de retentissement cardiaque droit. Elle présente de grosses chevilles, en rapport avec un lymphoedème congénital, mais sans oedèmes périphériques.

Depuis I958, la malade se plaint par moments de sensations de vide ou de serrement sous le sein gauche ou derrière le sternum, durant quelques minutes, sans irradiations ascendantes vers le cou ou vers le dos ou les bras, rarement du type franchement douloureux. En tout cas, elles ne semblent pas être liées à la marche ou à l'effort, la malade d'ailleurs ne faisant jamais de marche importante à pieds et ne faisant aucun effort. Le caractère coronarien de ces sensations est donc difficile à établir. Elles n'obéissent nullement à l'administration d'aminophylline Khelline, Diacromone, esthers Nitrés etc...

Le 5-2-I959, l'examen permet de noter un poids de 6I Kg, un périmètre du cou de 36 cm, des bruits cardiaques normaux, un pouls à 84/mm , une TA de 23/I2, avec absence de signes de décompensation ou d'artérite des M.I. La radioscopie montre un coeur couché, une aorte déroulée, mesurant 3,3 cm et surplombée par l'image du goître plongeant. L'E.C.G. montre un discret abaissement du segment ST en V4, V5 et V6 inférieur à 1 mm. A partir de ce moment et à titre de diagnostic la malade est mise à l'Iproniazide à raison de 3 comprimés de 50 mg par jour pour 10 jours et 2 comprimés par jour pour 10 autres jours, sans aucun autre traitement associé.

La malade est réexaminée le 5 Mars I959; elle a donc pris 20 jours de l'Iproniazide, ce médicament a été bien supporté et n'a entrainé aucun trouble de la miction ou de la défecation, n'a causé aucun tremblement ni aucune douleur des jambes. L'effet antalgique a été des plus nets, et cela dès le 3° jour, tous les malaises disparaissant, la sensation de vide, de serrement et douloureuse. Elle n'a été obligée de prendre aucun Natirose. L'effet de l'Iproniazide a été nettement dissocié, faisant disparaitre ces sensations mais laissant non influencées les palpitations qui ont continué au même rythme qu'auparavant.

L'examen du 5 Mars I959 a montré un poids de 6I,500 Kg, avec un bon aspect, des bruits cardiaques normaux. En position couchée, le pouls était à 72 et la TA au bras droit de I9,5/9, en position debout, le pouls était de 80 et la TA de I8/9. L'E.C.G. montre indiscutablement la disparition de la sous-dénivellation discrète de ST de V4 à V6 , notée il y a 1 mois.

Par conséquent, l'Iproniazide a eu ici un effet diagnostique en montrant que les douleurs thoraciques mal caractérisées présentées par la malade étaient bien du type coronarien. Il a été bien supporté. Il a eu , en plus de son action antalgique, un très discret effet hypotenseur, non accompagné d'une hypotension orthostatique marquée.

P. MARIE

Femme âgée de 85 ans, hypertendue depuis de nombreuses années, avec des chiffres tensionnels ayant atteint 24 pour la systolique et I2 pour la diastolique.

Elle est pratiquement grabatère du fait de l'arthrose dégénérative.

Pour la Ière fois le 22/8/I958 elle présente une crise d'angor de décubitus typique, avec son siège rétro-sternal, son irradiation vers la mâchoire et son caractère constrictif et angoissant. Cette douleur se calme spontanément en une demi-heure mais réapparait les jour et les nuits suivants avec une fréquence accrue. La Trinitrine est alors prescrite et provoque un soulagement presque immédiat. La malade, dont l'état ne s'améliore pas en dépit d'injections I.V. d'Héparine, est hospitalisée le 26/8/I958 à Villeneuve-St-Georges dans le service du Docteur ABAZA.

A son entrée, l'examen de la malade permet de noter :

- un éclat du 2° bruit cardiaque et un souffle systolique peu intense au foyer aortique.

- le pouls régulier, dont la fréquence est de 72 pulsations à la minute.

- aucun signe périphérique de décompensation cardiaque.

- des artères pédieuses et tibiales postérieures difficilement perceptibles.

- pas de séquelle d'une phlébite de la jambe droite survenue un mois auparavant.

- une cicatrice abdominale médiane sus et sous ombilicale traduisant la laparotomie pratiquée en I940 pour occlusion intestinale.

Signalons encore une hypoacousie bilatérale marquée.

Aucun signe neurologique de la série pyramidale ou extra pyramidale.

La radiographie thoracique extériorise un déroulement et une opacification nettes de la crosse aortique qui est le siège de discrètes calcifications.

L'E.C.G. pratiqué d'urgence au lit du malade montre : une sous dénivellation de ST visible dans toutes les dérivations périphériques, avec sous dénivellation nette au niveau des précordiales à partir de V2 avec des stigmates d'H.V.G. associée.

Dès son entrée la malade est soumise à un traitement comportant Théophylline -Etylène Diamine - Papavérine Phénobarbital et Anticoagulants (Héparine puis Tromexane en quantité suffisante pour maintenir le taux de prothrombine entre 20 et 30% avec test de tolérance à l'Héparine en rapport).

Le 3° jour de son hospitalisation la malade présente un état confusionnel passager avec agitation et tremblements, assez semblable à un delirium tremens et qui cède en quelques heures à des injections de Chlorpromazine.

Les crises restent fréquentes, 2 à 6 par 24 heures et la consommation de Trinitrine importante. L'angoisse est permanente. La malade est figée dans une immobilité absolue en decubitus dorsal. La TA s'est un peu abaissée I5/I6,5.

Le 11 septembre on administre I50 mg d'Iproniazide en 3 prises de 50 mg après les repas, à l'exclusion de toute autre thérapeutique, Tromexane et Trinitrine mis à part.

Les douleurs diminuent d'intensité et de fréquence dès le 4° jour et cessent complètement à partir du I2° jour. La TA s'abaisse le 3° jour à I3,7 puis se stabilise aux environs de I2,5/8 vers le I2° jour. Le rythme cardiaque n'est pas modifié et la quantité de Tromexane nécessaire pour maintenir le taux de prothrombine au-dessous de 30% ne semble pas influencée par l'Iproniazide. L'angoisse disparait complètement et fait place à une euphorie marquée. La malade parait plus active, est assise dans son lit, parle davantage, etc...

On ne note pas de modification biologique en dehors d'une discrète accentuation de l'anémie à 3.800.000, et d'une très légère diminution de l'azotémie à 0,55%.

Pas de modification de l'E.C.G.

La malade quitte l'Hôpital le 24/9/I958 et poursuit son traitement à domicile (anti-coagulants et Iproniazide jusqu'au 2 octobre).

Le 3/I0 en effet, l'Iproniazide est remplacée par un placebo identique en apparence pendant 4 jours seulement, car le 6 les douleurs ainsi que l'angoisse réapparaissent très violentes et prolongées.

On administre alors jusqu'au I7 octobre , ànouveau I50 mg d'Iproniazide qui entrainent une disparition complète des crises dès le 3° jour.

Le I7 octobre survient une douleur précordiale extrêmement violente, insensible à la Trinitrine et qui nécessite l'injection de morphine et traduit très probablement l'apparition d'un infarctus du myocarde suivi d'un collapsus cardio-vasculaire. La malade meurt le 20 octobre.

Un E.C.G. n'a pu être pratiqué en ville.

L. JEAN

Homme de 75 ans angineux depuis 4 ans, En I955 sont apparues pour la première fois à la marche des douleurs rétro-sternales constrictives sans irradiation, qui l'obligent à s'arrêter et cèdent spontanément.

L'E.C.G. pratiqué en I956 met en évidence des signes d'ischémie antéro-latérale (discrète dépression du segment ST en D1, VL, V5 et V6; la Trinitrine calme alors les douleurs presque instantanément).

En I957, la fréquence des douleurs augmente nettement et des crises spontanées de decubitus surviennent. L'effet de la Trinitrine est plus lent.

Divers traitements sont institués (Esters nitrés, Khelline, Chromone, Héparine I.V. et pendant un an I/2 Tromexane qui maintient le taux de prothrombine au-dessous de 50%). En dépit de cette thérapeutique une aggravation considérable se produit le I5 décembre: le malade ne peut plus faire le moindre effort, doit s'aliter et présente néanmoins 4 à 5 crises par jour, plus spécialement la nuit et lors des périodes digestives. Le moindre geste provoque une crise. Le malade est absolument immobile et très angoissé.

Le 20/I/I959 le malade est examiné à son domicile et on note :

- des bruits du coeur normaux
- pouls régulier : 84 pulsations/minute
- TA I2/8
- pas de signes périphériques d'insuffisance cardiaque,

- urée à 0,35
- cholestérol 2,70
- taux de prothrombine 33%
- un E.C.G. montre l'extension et l'accentuation de l'ischémie antéro latérale notée en I956 avec un segment ST très nettement sous dénivelé en V1, V3, V4, V5.

Le 2I Janvier on commence à lui administrer l'Iproniazide à la dose protidienne de I50 mg pendant I5 jours, abaissée à I00 mg les 20 jours suivants, puis ramenée à 50 mg.

Par ailleurs, le traitement anti-coagulant est maintenu pendant toute cette période. Les crises demeurent inchangées pendant 8 jours puis diminuent nettement d'intensité et de fréquence, 0 à 2 par jour, et disparaissent complètement à partir du 26° jour.

Le malade est alors transformé: il n'est plus anxieux, mange avec appétit, s'assied dans un fauteuil une heure ou 2 par jour et dort correctement.

La TA a peu varié, II/7, sans effet orthostatique. Cependant vers le 40° jour, c'est à dire alors que la dose d'Iproniazide utilisée n'est plus que de 50 mg depuis 5 jours, les crises réapparaissent bien que peu fréquentes, zéro à deux par jour, bien moins intenses selon le malade et instantanément calmées par une dragée de Trinitrine. L'iproniazide est porté à 100 mg par 24 heures et l'on assiste à nouveau immédiatement cette fois à la disparition complète des douleurs.

A cette époque apparaissent une très légère difficulté à uriner et des troubles discrets de la déglutition.

Vers le 5I° jour le malade fait un épisode bronchitique fébrile avec poussée d'asystolie, tachycardie discrète, oedèmes malléolaire et pulmonaire, oligurie, effondrement tensionnel et syndrome azotémique (urée à 0,98% , dyspnée de Cheynes-Stokes) mais sans réapparition de la douleur angineuse.

Il meurt le I3/3/I959 avant que l'E.C.G. ait pu être enregistré.

F. CAMILLE

Fonctionnaire en retraite, âgé de 68 ans avec syndrome coronarien évoluant depuis I2 ans.

En octobre I947 sont apparues pour la première fois des douleurs constrictives, rétro-sternales en barre, irradiant vers la machoire et le membre supérieur gauche jusqu'au poignet qui est enserré en bracelet.

Elles surviennent à l'effort (montée rapide des côtes surtout) obligent le malade à s'arrêter et cèdent alors spontanément en une à deux minutes.

Un E.C.G. pratiqué à l'époque se révèle normal et le malade peut en se soumettant à quelques restrictions physiques effectuer normalement son travail d'employé de bureau jusqu'en I953.

A cette époque il doit cesser toute activité professionnelle; un effort minime (se baisser), une émotion, suffisent à faire apparaitre la douleur, et l'intervalle maximum entre 2 crises ne dépasse guère 2 à 3 jours. La Trinitrine qui est alors prescrite a un effet presque instantané.

Dès I956, surviennent des douleurs post prandiales en cas de repas trop copieux et quelquefois des crises spontanées d'angor de decubitus. La trinitrine agit plus lentement (5 à I0 minutes) et la prise simultanée de 2 dragées est parfois nécessaire.

La fréquence des accès douloureux augmente nettement: 2 à 3 par jour en moyenne. L'E.C.G. est toujours normal avec épreuve

d'effort négative.

Une aggravation considérable se produit en Juillet I958, le moindre geste, chaque repas dès les premières bouchées amènent une douleur. Le malade s'astreint à un repos absolu, limite son alimentation et prend préventivement une dagrée de Trinitrine en s'alimentant. Il maigrit de 8 Kg en quelques mois. Les crises d'angor de decubitus se multiplient, deviennent intenses et prolongées. Les irradiations de la douleur s'étendent vers les maxillaires inférieurs et supérieurs, provoquant une sensation persistante de brûlures de la face, qui ne cède que très lentement à la prise massive de Trinitrine et sur laquelle les analgésiques habituels n'ont aucun effet, (il consomme 6 à I0 doses, en moyenne, par jour).

La TA qui varie habituellement entre I6 et I8 pour la systolique, 8 et 9 pour la diastolique, s'élève lors des douleurs, la systolique atteignant 20 et même 22. Diverses tentatives thérapeutiques n'améliorent pas le malade (Esters Nitrés, Khelline, Amylophylline, injections répétées d'Héparine I.V., Tromexane, sédatifs de divers types, etc...).

Devant ces échecs répétés le malade est hospitalisé le 29 septembre I958 à l'Hôpital de Villeneuve-St-Georges dans le service du Dr ABAZA.

A son entrée, il est figé, absolument immobile, en proie à une angoisse intense. La simple interrogatoire l'oblige à croquer 2 dragées de Trinitrine. L'examen permet de noter des bruits cardiaques bien frappés, un pouls régulier (60), TA I7/9, aucun signe d'insuffisance cardiaque. Le foie déborde d'un travers de doigt le rebord costal, máis n'est pas sensible et il n'éxiste pas de reflux hépato-jugulaire. Les tests biologiques, les examens de laboratoire (hémogramme, V.S. B.V., urée, cholestérol, tests hépatiques, culot urinaire, sont normaux, taux de prothrombine 86%). Le coeur semble radiologiquement de volume normal, l'aorte est discrètement élargie et déroulée. Signalons une recherche de hernie diaphragmatique qui s'est révélée négative.

L'E.C.G. met en évidence l'existence de lésions sous-endocarditiques postéro inférieures et antéro latérales étendues.

On soumet dès son entrée le sujet à un traitement anti-coagulant (Tomexane) contrôlé 3 fois par semaine par un test de tolérance à l'Héparine et un taux de prothrombine que l'on s'efforcera de maintenir aux environs de 30%.

A partir du 2 Octobre on administre I50 mg d'Iproniazide chaque jour en 3 prises de 50 mg . L'effet de la drogue semble d'abord peu net. Le 4 Octobre survient une crise violente qui se prolonge pendant 4 heures et oblige le sujet à croquer 8 Trinitrines. Cependant, dès le I5°°jour on assiste à une diminution sensible du nombre et de l'intensité des douleurs, portant essentiellement sur celles qui sont déclenchées par l'effort ou la digestion. Ainsi, pendant la journée le malade ne souffre pratiquement plus, peut s'alimenter normalement, se lever, circuler dans les couloirs, monter et descendre les escaliers. Par contre, les crises de decubitus sont moins nettement influencées, continuent à se produire presque chaque nuit. Cependant, elles sont moins intenses, ne sont plus quotidiennes et sont plus rapidement calmées par la Trinitrine.

La constriction thoracique devient supportable aux dires du malade, mais par contre l'irradiation faciale persiste non modifiée, dure parfois des heures, entraînant de l'insomnie et obligeant le sujet à ingérer un nombre encore considérable de Trinitrine (0 à 6).

Un examen O.R.L. est alors pratiqué et décèle l'existence d'une polypose nasale, avec à droite un gros polype solitaire, venant du meat moyen et qui semble d'origine sinusienne. En raison de l'état du malade le spécialiste se refuse à intervenir et la corticothérapie locale a peu d'effet.

La TA du malade s'est abaissée progressivement et régulièrement dès la 2° semaine du traitement et à partir du I2° jour varie entre II,5 et I3 pour la maxima, 6 et 7 pour la minima en psotion couchée; 6 et 8 pour la systolique, 4 et 5 pour la diastolique lorsque le malade se lève.

Cette hypotension orthostatique a tendance à s'atténuer au bout de quelques minutes de station debout. Néarmoins, les chiffres tensionnels restent toujours inférieurs de 20 à 30 mm de Hg à ceux notés en decubitus. Le malade se plaint de vertiges lors de levers brusques avec lipothymies et à plusieurs reprises chutes brutales. Ces phénomènes se produisent surtout le matin, ils peuvent être évités dans une certaine mesure grâce à certaines précautions (changer de position par étape et très lentement).

Le sujet signale également une grande faiblesse dans les jambes à la marche. L'adjonction de 3 cg d'Ephédrine chaque jour se révèle peu efficace. Le pouls varie peu, il reste aux environs de 60. On note par ailleurs l'apparition fugace à deux reprises de très discrets oedèmes malléolaires et quelques sons crépitants à l'auscultation des bases pulmonaires.

Par ailleurs, le malade se plaint de sécheresse de la bouche , de constipation, mais celle-ci habituelle chez ce malade réagit bien aux médications usuelles. La céphalée très distincte de son algie faciale est calmée par l'Aspirine.

Le phénomène le plus gênant consiste en une difficulté à uriner avec début de la miction retardé, le malade ne pouvant uriner que debout après plusieurs minutes d'attente. A l'examen urologique pratiqué alors on ne trouve aucune anomalie, en particulier prostatique.

L'adjonction de Vitamine B1 et de Pyridoxine semble peu efficace, et devant l'accroissement progressif de ces troubles, en particulier des troubles urinaires qui confinent à la rétention d'urine, on doit suspendre le traitement le 8 novembre, soit au bout de 38 jours,

Pendant une dizaine de jours on n'observe pas grand changement, puis les effets secondaires disparaissent, alors que réapparaissent de très violentes douleurs angineuses qui nécessitent l'injection quotidienne de Morphine. Divers essais thérapeutiques sont tentés (Raubasine, Amynophylline, Papavérine, Héparine, Extraits placentaires, sédatifs divers et à deux reprises une infiltration du plexus pré-aortique est pratiquée (20 cm3 de Novocaine à chaque fois) Devant le peu d'effet de ces médications on songe alors à créer un myxoedème thérapeutique par l'Iode I3I.

Cependant, à la demande du malade, on tente à nouveau à partir du 6/I2/I958, une nouvelle cure d'Iproniazide mais à doses moindres (100 mg).

Au bout de 10 jours quelques très légers troubles urinaires réapparaissent. On n'administre plus que 50 mg d'Iproniazide par jour avec parfois de courtes interruption de 2 à 3 jours, lorsqu'une difficulté de miction se manifeste. Cette solution semble plus satisfaisante et suffit à diminuer nettement l'intensité de l'angor, éviter l'injection de Morphine et perlettre une activité relativement grande (quelques centaines de mètres de marche, un escalier).

Le produit est alors bien toléré avec disparition du sous décalage de ST en D1, D2, V6 et Onde T redevenue positive en AVL.

Il continue à domicile à la fois le traitement anticoagulant avec contrôle du taux de prothrombine tous les I5 jours,

maintenu aux environs de 50% et l'Iproniazide à la dose de 25 mg par jour.

Nous l'avons revu régulièrement jusqu'en Juin I959.

L'amélioration persiste, le malade est surtout gêné par les irradiations faciales de son angor que la Trinitrine influence très peu et l'Iproniazide pas du tout.

L'hypotension a disparu (I7/9 couché et debout) ainsi que les autres effets secondaires.

B. JEAN

Agé de 65 ans, coronarien depuis 7 ans. Ce malade a présenté il y a 2 ans une aggravation nette de ses troubles. En dépit de divers traitements qui ne l'ont que très peu amélioré (anti-coagulants, Esters Nitrés, Khelline etc...) il ne peut faire plus de quelques pas et ne sort qu'en voiture conduite par sa femme.

Il présente néanmoins I3 à I5 crises par jour et est réveil lé 4 à 5 fois par nuit. Les crises sont brèves et rapidement calmées par une dragée de Trinitrine. Il consomme plus de 10 doses de ce produit chaque jour.

L'examen du malade à son domicile le I5 février I959 permet de noter :

- un bruit de galop à l'auscultation du coeur,
- le pouls est rapide (100 pulsations à la minute)
- la TA : II,5/7
- l'E.C.G. fait en crise montre une sous denivellation de 3 à 4 mm en D1, D2, AVL, AVF et dans toutes les précordiales de V2 à V5 et un décalage supérieur de ST en AVR.

Tout en poursuivant les anti-coagulants, on institue alors un traitement à base d'Iproniazide I50 mg pendant I5 jours puis I00 mg par jour les 15 jours suivants.

Les crises ont diminué dès le I0° jour du traitement de I3 à I4 par jour à 5 à 7 avec disparition presque complète des crises nocturnes qui ne se produisent plus qu'une ou deux fois par semaine.

Les crises sont moins douloureuses mais gardent la même durée (1 à 2 minutes). Aucun effet secondaire n'est noté.

L'examen du malade le I7 Mars permet de noter :

- la disparition du galop de pointe,
- le pouls 68/mn couché
  72 /mn debout

- TA : 11,5/7 couché
  11,5/6,5 debout

- un discret oedème des chevilles

- l'E.C.G. est très amélioré avec réduction très importante

On continue l'Iproniazide à la dose de 75 mg par jour associé à un diurétique (Diamox) tout en poursuivant les Anti-coagulants

Au bout de I5 jours l'Iproniazide est abaissé à 50 gr l'amélioration persiste depuis plusieurs mois.

D. LEONTINE

Femme de 68 ans, obèse, hyperterdue avec athérome vasculaire diffus. Elle souffre depuis septembre I958 de douleurs retro sternales constrictives, irradiant vers la machoire, la nuque et le bras gauche, survenant à la suite d'efforts minimes (quelques centaines de mètres de marche) et l'obligeant à s'arrêter. D'autres fois, c'est une émotion qui déclenche la douleur, mais il s'agit assez rarement de crises nocturnes de decubitus. Ces crises douloureuses cèdent spontanément en I0 à I5 minutes, mais la Trinitrine les calme presque immédiatement. Elles se produisent en moyenne 2 à 3 fois chaque jour.

Un traitement associant un dilatateur coronarien (Khelline) à de petites doses d'Héparine I.V. a peu d'effet.

A son entrée, dans le service du Docteur ABAZA à Villeneuve-St-Georges, le 25 octobre I958, on note des chiffres tensionnels de 2I pour la systolique et 9,5 pour la distolique, un coeur de rythme régulier (76 pulsations à la minute) et dont les bruits sont normaux.

Pa s de signes périphériques d'insuffisance cardiaque.

L'absence de battements perceptibles des 2 artères pédieuses et de l'artère tibiale postérieure droite, traduisent une artérite latente des membres inférieurs.

L'E.C.G. décèle des signes d'ischémie sous-endocarditique postéro-septale.

Le 29 octobre l'état de la malade ne s'est pas amélioré en dépit du repos et du traitement anti-coagulant. Les crises surviennent une à 6 fois par jour. On administre alors I50 mg d'Iproniazide par 24 heures en 3 prises et on note les jours suivants une diminution très nette de la fréquence et de l'intensité des crises une tous les 2 à 3 jours en moyenne. Cependant, vers le 5 - 7° jour de nombreux effets secondaires apparaissent :

- d'abord, une baisse considérable de la pression sanguine accentuée très nettement par l'orthostatisme, I2 pour la systolique, 7 pour la diastolique en décubitus; 7,5 pour la systolique et 4 pour la diastolique en position debout.
  Cet effet occasione des vertiges, des lipothymies et parfois des syncopes de 3 à 4 minutes, chaque fois que le malade se lève, parfois lorsqu'elle s'assied dans son lit, et une grande faiblesse dans les jambes lorsqu'elle marche.

- de plus elle signale de fréquentes insomnies et une constipation opiniatre.

- une gêne visuelle, probablement en rapport avec des troubles de l'accomodation.

- des sueurs profuses.

- enfin, elle présente parfois des épisodes diarrhéiques ou des vomissements.

Devant la fréquence et l'intensité croissante de ces phénomènes fortement désagréables, l'Iproniazide est abaissé au bout de I5

jours à 100 mg en 4 prises. L'effet orthostatique, ainsi que les autres effets secondaires , diminuent sensiblement et la fréquence des douleurs angineuses diminue encore (une crise tous les 5 à 6 jours).

TA I6,5/8 couchée, 9/5 debout.

Après un mois de traitement on supprime l'Iproniazide que l'on remplace pendant I0 jours par un placebo d'aspect identique. Dès le 4° jour on assiste à la réapparition progressive des crises angineuses, dont l'intensité croit régulièrement ainsi qu'à une lente disparition simultanée des effets secondaires.

La TA s'élève sensiblement mais l'effet orthostatique persiste dans une certaine mesure (I2,5/6) . On administre à nouveau l'Iproniazide à la dose de 100 mg pendant I5 jours, puis de 50 mg. Les douleurs disparaissent plus lentement (I0 jours), mais tous les troubles précités ne se manifestent pratiquement plus.

La malade quitte l'Hôpital le 27/I2, TA I7,5/9 couchée
11/5 debout

Par ailleurs, pas de modifications cliniques, biologique ou électrocardiographique, méritant d'être mentionnées.

Elle poursuit à domicile le Tromexane et l'Iproniazide à doses dégressives: 50 mg par jour pendant uh mois puis 25 mg par jour pendant 2 mois.

Elle n'a depuis sa sortie que 2 à 3 crises par semaine d'intensité très modérée et peut dubvenir à ses besoins méhagers (car elle habite seule)

C. JEAN

Homme âgé de 50 ans, coronarien depuis 3 ans.

En septembre I956, sont apparues de violentes douleurs constrictives, "sensation de griffe" irradiant quelquefois à l'épaule gauche, survenant à la marche ou à l'effort (jardinage) et l'obligeant à s'arrêter immédiatement.

L'E.C.G. montre alors un T isoélectrique en AVF et négatif en D3, une Onde Q de 3 à 4 mm en D1 et VL. En dépit d'un traitement régulier (Héparine, Méthyl-3-chromone, etc...) et du repos le syndrome s'aggrave progressivement.

Dès novembre I956 apparaissent des crises nocturnes spontanées calmées immédiatement par la Trinitrine, l'Onde T devient franchement négative en AVF et isoélectrique en V5 et V6. Un traitement anti-coagulant est prescrit (Tromexane).

En Juin I957 la tolérance à l'effort devient moins bonne, 20 à 30 mètres de marche suffisent pour déclencher une crise. Les repas sont souvent suivis de douleurs.

En Juin I958 la consommation de Natirose s'élève à 30 par semaine. Le I6/9/I958 l'examen du sujet permet de noter des bruits cardiaques bien frappés, un pouls régulier sans extra-systoles (72 pulsations minute), TA I6,5/9 , pas de signes d'insuffisance cardiaque périphérique, des artères pédieuses mal perçues et une baisse de l'indice oscillométrique aux deux chevilles. La scopie permet de voir un coeur couché avec un ventricule gauche un peu gros bien battant et un léger déroulement de l'aorte, qui mesure 36 cm de diamètre.

L'E.C.G. montre une Onde Q en D1, AVL et dans les précordales, de V4 à V6, T inversé et ST sous dénivelé en D3 et AVF.

Dès le I6 septembre I958, I50 mg d'Iproniazide sont administrés chaque jour. Le malade interrompt le traitement au bout de 7 jours car les crises sont devenues plus fréquentes, il se sent fatigué et accuse un malaise général avec l'impression d'être toujours au bord de la crise.

Ces troubles disparaissent rapidement.

J. ETIENNE

Architecte âgé de 63 ans.

En Mars 1953 un E.C.G. pratiqué à l'occasion d'une poussée hypertensive découvre une coronarite latente (T négatif en V4), Deux mois après survient une thrombose coronarienne aiguë au décours de laquelle s'installe un syndrome angineux d'effort typique. Les douleurs sont rares, ne surviennent que périodiquement et nécessitent pour apparaitre des efforts sélectifs ou prononcés. Elles cèdent rapidement dès que le malade s'arrête et celui-ci peut mener une vie absolument normale, à condition de se soumettre à quelques restrictions physiques jusqu'en Juin 1958. A cette époque le sujet qui refuse de cesser son activité professionnelle voit son état s'aggraver subitement. Des facteurs minimes (une marche de quelques centaines de mètres, un repas trop copieux, etc...) suffisent à déclencher les crises douloureuses qui surviennent plusieurs fois par jour.

La Trinitrine a toujours une action immédiate. La recherche radiologique d'une hernie diaphragmatique se révèle négative. Divers traitements sont institués: Khelline, injections répétées de petites doses I.V. d'héparine, usage permanent de Pindione qui maintient le taux de prothrombine du malade au-dessous de 50%. Devant l'absence d'amélioration ce dernier est adressé le 22 Octobre à la consultation de Villeneuve-St-Georges.

Il s'agit apparemment d'un homme très équilibré et qui n'est pas anxieux. Il a alors une à 6 crises par jour, 2 à 3 en moyenne, sauf les jours où il ne ya pas à son bureau (samedis et dimanches). L'auscultation permet d'entendre des bruits cardiaques bien

frappés, le pouls est sinusal (80 à la minute), la TA de I4,5/6,5. La radiographie thoracique montre une aorte nettement déroulée mais non dilatée.

L'E.C.G. permet d'observer une surélévation du segment ST, en D3, AVF et V1.

Le 30/I0/I958 sans modifier le traitement anti-coagulant on commence une cure d'Iproniazide (I50 mg par jour en 3 prises de 50) pendant 4 semaines. On ne note alors aucune amélioration du caractère, de la fréquence des crises. L'intensité des efforts nécessaires pour déclencher la douleur reste identique. La TA et le pouls varient peu : I3/6 couché, II/5 debout; pouls 76 le U5/II. Ces chiffres sont de I2/6 couché et debout pour la TA et de 80 pour le pouls de

Un E.C.G. pratiqué le 26/II montre une aggravation de l'ischémie (négativation de T en AVL)

D'autre part, le produit exagère la constipation habituelle de ce sujet et occasionne des crises lors d'efforts défécation. Le malade signale également une exagération de la somnolence, surtout manifeste après les repas.

Le 27-11 un placebo d'apparence identique est substitué à l'Iproniazide pendant I5 jours, à l'issu desquels on ne note aucune modification du syndrome angineux subjectif. Mais disparition de la somnolence et atténuation de la constipation, TA I4/6, pouls 80.

Devant ces résultats négatifs le traitement n'est pas poursuivi.

P. ODILE

Sujet de 70 ans chez laquelle évolue depuis 3 ans un syndrome angineux d'effort.

Depuis I956 elle ressent à la marche (400 mètres environ) lorsqu'elle est chargée, parfois après une émotion, une douleur thoracique rétro-sternale gauche à type de pesanteur qui irradie dans les 2 bras enserrant les poignets en bracelet. Cette douleur oblige la malade à s'arrêter et cède en quelques minutes. La Trinitrine a un effet immédiat et souvent prise préventivement. La fréquence des crises dépend de l'activité du sujet (2 à 5 par jour): lorsqu'elle fait ses courses, aucune lorsqu'elle reste à son domicile.

Le 5 novembre I958 elle est adressée à la consultation du Docteur ABAZA à l'Hôpital de Villeneuve-St-Georges. L'examen de la malade permet alors de noter un pouls régulier à 88 pulsations minutes. La TA I6/7. A l'auscultation on entend un rythme à 3 temps très distinct d'un galop (dédoublement serré de B1 à la pointe avec prolongement systolique, éclat de B1 para-sternal).

La radioscopie permet de voir une aorte large et déroulée. Pas de signes périphériques d'insuffisance cardiaque, pas de signes d'artérite des M.I.

L'E.C.G. montre des signes d'ischémie antéro-latérale sous-endocarditicue.

Nous lui administrons I50 mgr d'Iproniazide par jour pendant I0 jours, à l'issue desquels nous la revoyons. On ne note pas alors de modification lors de l'examen physique, seule la TA s'est très

légèrement abaissée à I5,5/6,5 en position couchée. Cette hypotension s'accentue considérablement lorsque la malade se lève (I2/5) le pouls s'est légèrement ralenti (80). Pas de modification électrocardiographique.

La malade, qui a constaté une légère diminution de l'intensité des crises depuis 2 à 3 jours se plaint de malaises, de fatigue générale très marquée avec somnolence, étourdissement, faiblesse dans les M.I. , ralentissement de l'idéation.

Nous ramenons alors la dose à 100 mg mais la malade refuse de poursuivre le traitement quelques jours après en raison de la persistance de ces troubles.

M.L. ROBERT

Sujet pléthorique âgé de 62 ans avec hypertension reconnue depuis I948 et albuminurie chronique.

Il est adressé à la consultation du Dr ABAZA à Villeneuve-St-Georges le I5 Juillet I958, car depuis 3 mois il souffre de douleurs constrictives rétro-sternales en barre, sans irradiations durant 10 à 20 minutes et s'accompagnant d'une sensation d'étouffement, d'angoisses et de sueurs . Ces douleurs surviennent surtout au lever, parfois lors d'efforts marqués: 4 dragées sont parfois nécessaires et il consomme en moyenne 6 à I2 dragées par jour (2 à 3 crises). Des injections tri-hebdomadaires de 50 mg d'Héparine l'ont peu amélioré. Le sujet est très dyspnéique lors du moindre effort. Il existe une légère cyanose du visage et l'auscultation pulmonaire permet d'entendre des râles sibillants disséminés qui montrent la coexistence d'un spasme bronchique accentuant son essoufflement.

Les bruits du coeur sont normaux (pas de bruit de galop) le pouls régulier (86) TA 23,5/11, pas d'oedème des M.I., pas d'hépatomégalie, ni de reflux hépato-jugulaire.

Radiologiquement le coeur est augmenté de volume, la crosse aortique élargie et déroulée.

L'E.C.G. met en évidence une H.V.G. associée à des signes d'ischémie sous épicardique antérieure localisée. Ce sujet est traité pendant I5 jours par I50 mg d'Iproniazide qui sont remplacés les I5 jours suivants par un placébo d'aspect identique.

On en note aucune modification clinique ou électrocardiographique.

Le caractère, la fréquence des crises constrictives ainsi que la consommation de Trinitrine demeurent inchangés.

G. GEORGETTE

Femme de 60 ans , sur laquelle a été pratiquée en février I957 une cure chirurgicale de hernie diaphragmatique.

Elle souffre depuis 4 à 5 ans de constriction thoracique rétro-sternale en barre, irradiant vers la mâchoire inférieure et les oreilles, les deux bras jusqu'au coude, qui n'est pas liée à l'effort mais survient dès que le malade s'alimente et lors de contrariétés, plusieurs fois par jour et dure parfois plusieurs heures, calmée en 5 minutes d'une dragée de Trinitrine.

L'examen, le 9/I0/I958, permet de noter des bruits cardiaques normaux, un pouls régulier (80), une TA I6,5/9,5, une aorte un peu sombre à l'examen radioscopique.

L'E.C.G. au repos montre un très discret abaissement de ST en D3, AVL et V1, qui s'accentue nettement lorsque la malade mange une biscotte.

On commence une cure d'Iproniazide à la dose de I50 mg par jour le I0 octobre I958, mais la malade l'interrompt au bout de 10 jours, car elle estime qu'elle n'a aucun effet.

S. EUGENIE

58 ans. Hystérectomisée à 20 ans. Douleurs précordiales irradiantes vers le bras gauche et le dos depuis janvier I950 et liées à l'effort.

Myxœdème associé (métabolisme de base à -32% le 24/4/I950)

Elle ne supporte pas l'opothérapie thyroïdienne.

Le I5/II/I958 on essaie une cure d'Iproniazide (I50 mg. par jour). La malade l'abandonne très rapidement, car elle a l'impression que le produit exagère la boufflssure de son visage.

D. JEAN

72 ans, douleurs angineuses, séquelles d'un infarctus du myocarde survenu en janvier I95I. Depuis le Ier septembre I958 état de mal angineux avec crises multiples lors d'efforts minimes et en decubitus, qui restent rapidement calmées par la Trinitrine (consommation 10 à I5 doses par jour).

Le 30/I0/I958 une cure d'Iproniazide est commencée, mais le malade a été perdu de vue.

D. ADHEMAR

Hypertendu, 73 ans, asystolique, traité depuis 1 an par gouttes de digitaline par semaine, coronarien depuis 6 ans, avec depuis I957 des crises lors d'efforts minimes (I5 mètres de marche) et des crises d'angor de decubitus. Consomme I0 à 20 Trinitrine par jour.

Le I2/7/I958 on note à l'examen un bruit de galop, des signes périphériques de défaillance cardiaque (stase pulmonaire, TA I9/I0, pouls I00, oedème des M.I., hépatomégalie douloureuse). L'E.C.G. montre un bloc de branche gauche.

Sans interrompre le traitement anti-coagulant institué trois mois auparavant, un traitement par I50 mg d'Iproniazide a été prescrit ce jour. Le malade a été perdu de vue. Cependant il a fait savoir un mois plus tard qu'il avait été soulagé et a demandé un nouvel échantillon du produit.

Il ne s'est pas présenté au rendez-vous qui lui a été alors fixé.

P. LOUIS

58 ans. Angor d'effort et de décubitus apparu à la suite d'un infarctus du myocarde survenu en mars I958. Cinq à six crises par jour calmées chaque fois rapidement par une dragée de Trinitrine, et cela malgré un repos complet en chambre. Echec des traitements classiques et du traitement anti-coagulant prolongé.

Un traitement par l'Iproniazide est commencé le 10/9/58. On ne revoit pas le malade, mais celui-ci réclame un nouvel échantillon du produit quelques mois plus tard, sans toutefois se rendre au rendez-vous qui lui est alors fixé.

D I S C U S S I O N

Notre étude confirme l'action indéniable de l'I.I.H. sur la douleur angineuse et si nos résultats ne sont pas absolument conformes à ceux de CESARMANN qui avait noté un effet optimum chez tous les sujets traités, la proportion de cas favorables de l'ordre de 70% que nous avons obtenu est comparable à celle de la grande majorité des publications dont nous avons pu prendre connaissance.

Cette action antalgique nous semble très spécifique puisque dans un cas d'angor intriqué elle nous a permis de faire disparaitre la douleur coronarienne sans nous permettre d'agir sur les irradiations entretenues par une épine irritative.

C'est pourquoi nous avons songé à utiliser le produit dans un cas atypique afin de confirmer le diagnostic d'angor.

Malheureusement, nous nous sommes très rapidement rendus compte que l'utilisation de ce produit comporte des inconvénients divers :

- le temps de latence considérable, parfois de l'ordre de plus d'une semaine nécessaire avant d'obtenir une réponse, tend souvent à décourager le malade, et l'incite à interrompre un traitement qu'il juge absolument sans effet.

La grande fréquence des effets secondaires observés, qui si, ils sont parfois peu gênants et facilement atténués par l'adjonction de Vitamine B1 et de Pyridoxine ou par la réduction de la posologie , peuvent être très désagréables ou franchement impressionnants et entrainer une interruption précoce ou secondaire du traitement.

Parmi ceux-ci seule l'euphorie fréquemment observée peut avoir un effet bénéfique chez des sujets pour la plupart anxieux et déprimés et certains auteurs lui ont attribué l'effet favorable de la drogue. Mais elle peut parfois amener le malade à commettre des imprudences et à mener une vie trop active.

Cela d'autant plus que l'Iproniazide ne semble pas agir sur les causes profondes de l'angor et ne modifie pas l'évolution de la maladie comme tend à la faire penser l'apparition d'infarctus chez des malades totalement délivrés de leurs douleurs , ainsi que le manque de parallélisme entre l'amélioration clinique et celle des tracés électrocardiographiques.

L'effet neuro-stimulant de la drogue se manifeste parfois par de l'insomnie, des tremblements spontanés ou même un état d'excitation psychomotrice. D'autres fois les sujets traités se plaignent de somnolence ou ont une impression de malaise général.

L'hypotension orthostatique est parfois très impressionnante. Source de vertiges et de syncopes elle peut être un danger pour le myocarde et le cerveau en favorisant des ischémies et des thromboses.

Peut-être faut-il aussi rendre responsable l'Iproniazide d'un discret effet dépresseur myocardique traduit par la tendance aux oedèmes périphériques et pulmonaires quelques fois notés.

Les effets génito-urinaires (impuissance et retard de la miction) et les troubles digestifs (constipation, sécheresse de la bouche) gênent parfois considérablement la conduite du traitement.

Nous n'avons jamais noté chez nos malades d'atteinte hépatique, et seul de tous les Cardiologies qui ont utilisé le produit, MASTER signale un cas d'hépatite bénigne. Cependant, le risque (minime il est vrai) de voir survenir un ictère grave constitue un inconvénient sérieux.

Pour toutes ces raisons l'Iproniazide est un produit difficile à manier. Ses indications malgré une action antalgique exceptionnelle nous paraissent devoir se limiter aux cas d'angor très accentués après l'echec des diverses thérapeutiques habituelles, sous surveillance médicale stricte effectuée par des praticiens avertis, et éventuellement en association avec d'autres traitements (anti-coagulants, en particulier).

N'armoins l'Iproniazide nous parait constituer une thérapeutique valable susceptible de soulager de nombreux angineux par son action antalgique d'un type absolument nouveau.

Cette action apparait actuellement en rapport avec le pouvoir d'inhibition de la Monocamine Oxydase cérébrale dont est doué ce corps.

A ce propos il est intéressant de faire remarquer la découverte récente de toute une série de corps chimiquement très différents qui n'ont en commun que :

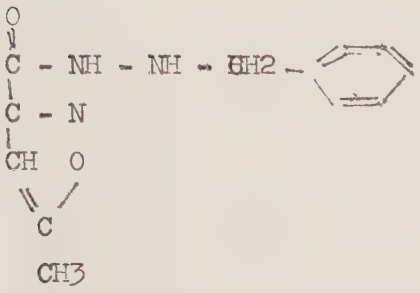
1/ - physiologiquement leur effet inhibiteur sur la monoamine-oxydase.

2/ - cliniquement leur effet d'excitation cérébrale actuellement expérimentée en psychiatrie et semble-t-il également leur effet antalgique sur le myocarde.

Citons :

1/ - Le MARPLAN

1 Benzyl 2 (5 Méthyl 3 isoxazolyl carboxyl) hydrazine.

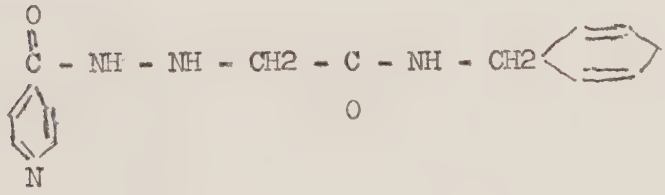


qui provoquerait une inhibition de la monoamine oxydase 6 à 30 fois plus puissante que l'Iproniazide selon les animaux d'expérience utilisés.

Il aurait été administré à 300 angineux avec 76% de bons résultats.

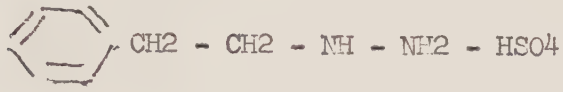
2/ - Le NIALAMIDE

N (2 Benzyl Carbonyl) éthylamino isocotinamide.



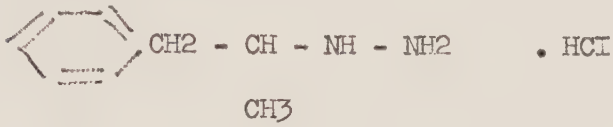
3/ - Le NARDIL ou PHENELZINE

B Phénelzyl hydrazine ou 1 Phenylhydrazinoethane



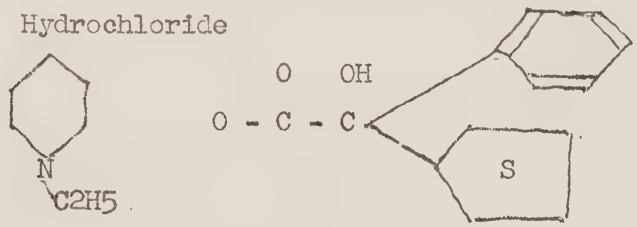
4/ - Le CATRON

1 Phényl 2 Hydrazino Propane



5/ - Le DITRAN

N Ethyl 3 piperidyl Cyclopentyl Phenylglycolate Hydrochloride



Le problème est obscurci par le fait que si nous connaissons la présence de Monoamine Oxydase dans le tissu cérébral et hépatique, par contre personne n'a démontré la présence de cette enzyme dans le tissu myocardique. C'est ce qui rend mystérieuse l'action antalgique anti-angineuse de tous ces produits.

Il faut aussi signaler que l'inhibition de la Monoamine Oxydase cérébrale a des effets pharmacodynamiques et chimiques utiles car elle libère les deux hormones qui sensibilisent le système nerveux: la sérotonine et la Noradrénaline.

Par contre, l'inhibition de la Monoamine Oxydase hépatique parait avoir des effets nocifs, car elle semble interférer avec le

rôle antitoxique du foie.

Les hépatiques toxiques que donne l'Iproniazide s'expliquent par l'accumulation de produits toxiques dans le foie qui ne possède pas de Monoamine Oxydase pour les désintoxiquer.

Tous les efforts actuels des chimistes sont dirigés sur des produits capables d'agir sur la monoamine Oxydase cérébrale en respectant la Monoamine Oxydase du foie.

C O N C L U S I O N S

L'Iproniazide employé d'abord comme anti-tuberculeux étant donné sa parenté avec l'isoniazide a été abandonné par les phtisio logues à la dose de 300 à 400 mg du fait de la trop forte ... excitation produite.

A la dose de 100 à I50 mg l'Iproniazide constitue l'un des produits énergisant les plus utilisés aux U.S.A.

Son action antalgique sur l'angor pectoris, découverte par hasard est réelle.

Les effets favorables: disparition des douleurs, ou atténuation importante sans atteindre les 100% de CESARMAN son retrouvés dans la littérature dans environ 70% des cas. C'est la même proportion que nous avons obtenu dans notre étude portant sur 2I cas dont 17 utilisables chez lesquels nous avons noté :

- 9 résultats très favorables
- 3 résultats favorables
- 5 échecs

L'effet antalgique n'est pas immédiat, la plus longue période de latence ayant atteint I5 jours.

La posologie initiale indiquée a été de 100 à 150 mg
La posologie d'entretien 25 à 50 mg par jour.

L'effet de la drogue subsiste plusieurs jours après l'interruption du traitement et cela d'autant plus que celui-ci a été prolongé.

Dans les 5 cas où l'Iproniazide fut remplacé par un placebo les douleurs réapparurent.

Le médicament possède des effets secondaires favorables, telle l'euphorie qui améliore psychiquement le malade.

Mais les effets défavorables sont malhbureusement plus fréquents:

- insomnie, tremblements, excitations psychomotrices
- d'autres fois, somnolence, malaise général,
- hypotension orthostatique, cause d'accidents aigus, de vertiges et de syncopes
- troubles de la miction
- impuissance
- troubles digestifs.

L'effet défavorable le plus important est l'hépatotoxicité et la possibilité de voir survenir une fois sur 3 à 4.000 un ictère entrainant une mortalité dans 25% des cas.

Nous n'avons pas constaté d'hépatite dans notre série.

Le mode d'action dé l'Iproniazide est encore inconnu. On sait que le produit inhibe la Monoamine Oxydase au niveau du cerveau et du foie, mais non du myocarde.

L'inhibition de la monoamine Oxydase cérébrale semble favorable, celle de la Monoamine Oxydase hépatique néfaste car elle explique l'accumulation de produits nocifs au niveau du foie et l'hépatite.

De nombreux corps chimiques non pas reliés par leur parenté clinique mais par leur parenté biologique sont à l'étude.

Ce sont des ihhibiteurs de la Monoamine Oxydase cérébrale et ce sont chimiquement des énergisants et des antalgiques pour la douleur coronarienne.

Le but de ces nouveaux produits est d'éviter :

1/ - les effets secondaires,

2/ - l'inhibition de la Monoamine Oxydase hépatique et la toxicité qui en découle.

Vu, le Président de Thèse :
Pr. SOULIE

Vu, le Doyen de la Faculté :
Pr. L. BINET

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
J. SARRAILH

B I B L I O G R A P H I E

T. CESARMAN — SERENDIPITIA Y ANGINA DE PECHO. INFORME PRELIMINAR SOBRE UN HALLAZO TERAPEUTICO. "Arch. Inst. Card. Mexico" I957, 27, 563.

P. COSSIO — TRATAMIENTO DE LA ANGINA DE PECHO Y DE OTROS DOLORES ISQUEMICOS POR EL FOSTATO DE IPRONIAZIDA "Prensa Med. Argentina" I957, 44, 2679.

W. SCHWEIZER — UBER DIE WIRKUNG VON ISOPROPYL-ISONICOTIN SAUREHYDRAZID BEI ANGINA PECTORIS "Cardiologia" I958, 33, 40

A. MASTER — IPRONIAZID (MARSILID) IN ANGINA PECTORIS AMER. Heart. Journ. I958, 56, 570

P. COSSIO — TRATAMIENTO DE LA ANGINA DE PECHO Y OTROS DOLORES MUSCULARES ISQUEMICOS POR LA IPRONIAZIDA Y LA ISONIAZIDA Prensa Ped. Argentina I958, 45, 926

W. SCHWEIZER und B. VON PLANTA — UBER DEI WIRKUNG VON ISOIROPYL ISONIKOTIN SAURE HYDRAZID BEL 100 FALLEN VON ANGINA PECTORIS. "Schw. Med. Woch." I958, 36, 882

M.K. TOWERS - P. WOOD — USE OF IPRONIAZID IN ISCHAEMIC ANGINA PECTORIS Brit. Med. Journ . I958, 5.I04, I067

G. BINDA - A. FASOLI . SOBRE LA ACCION DE LA ISONICOTINIL-ISOPROPILIDRAZINE EN LA ANGINA DE PECHO
"Folia Cardiologica"
1958, 17, 119

B.B. LOZADA - N. TEMPONE - J. MUUNIACUERA - D.J. VICARIO
LA IPRONIAZIDA EN LA ANGINA DE PECHO Y EN LA CLAUDICACION INTERMITTENTE
Sem. Med. Argentina
1958, 113, 157

J.A. BARRERA (R.Q. TURIELLA TRATAMIENTO DEL SYNDROME ANGINOSO RESULTADOS DEL EMPLEO DE LA IPRONIAZIDA
"Prensa Med. Argentina"
1958, 45, 1960

G. BINDA - A. FASOLI VARIAZIONI DEL QUAIRO E LECTROCARDIOGRAFICO IN CORSO DI TERAPIA CON UN NUOVO FARMACO ANTISTENOCARDICO LA ISONICOTINIL-ISOPROPIL IDRAZIDE (Iproniazide)
"Atti della Soc. Lombarda D. Sc. Med. Biol.
1958, 13, 179.

R.F. GALICER CONSIDERATIONES SOPRE EL TRATAMIENTO DE LA ANGINA DE PECHO CON EL FOSFATO DE IPRONIAZIDA
Prensa Med. Argentina
1958, 45, 3737

J.G. VIDELA - R.M.A. METHE EL TRATIMENTO DE LA ANGINA DE PECHO CON LA IPRONIAZIDA
Sem. Med. Argentina
1959, 114, 262

J.J. WELTI - J.P. WIART - P. GODEAU - J. FACQUET
TRAITEMENT DE L'ANGINE DE POITRINE PAR L'IPRONIAZIDE
Bull. Memoires Soc. Med. Hop. Paris
1955, 75, 268

P. CAHEN - CH. FINAS - R. FORMENT - ESSAI THERAPEUTIQUE DE L'IPRONIAZIDE DANS L'ANGOR CORONARIEN
Lyon Medical 1959
202, 37

C. FERRERO IPRONIAZIDE (MARSILID) et ANGINE DE POITRINE REBELLE
Thérap. Unschau
1959, 16, 169

K. LE DER BOGEN - F. RAUSCH IPRONIAZID (MARSILID) BEIM THERAPEUTISCH SCHWER BEEINFLUKBAREN ANGINA PECTORIS SYNDROM
" Munäh Med. W. Chnschr"
I959, IOIO, I490

K. ENDIE EIN NEUER WEG IN DER BEHANDLUNG DER ANGINA PECTORIS
Wiener med. Wchnschr.
I959, I09, 792

CFAUDA - C. CANDIANI L'USO DELL'IPRONIAZIDE NELLA TERAPIA DELL'ANGINA DI PETTO
"Minerva Medica"
I959, 50, I924

I. PINES SUR LES APPLICATIONS D'IPRONIAZIDE DANS LA CLINIQUE CARDIOLOGIQUE
Lyin Medical
I959, 202, 423

L.N. GOLLAN A NEW DRUG IN RELIEF OF ANGINA PECTORIS
A PRELIMINARY REPORT
Med. Jour. of Australia
I959, 2, 358

M. SCHOSHKES - E.L. ROTHFELD - M.C. BECKER - A. FINKELSTEIN - C;C. SMITH - F.W. WACHTEL
IPRONIAZID IN ANGINA PECTORIS A DOUBLE BLIND STNDY
Circulation I959, 20, I7

E.R. JOLLY IPRONIAZID AND ANGINA PECTORIS
Circulation I959, 20, 1

M. BISIANI - P. FRESIA - E. GENOVESE - A. MOTARI
SULLA CAPACITA DELLA IPRONIAZIDA DI OSTACOLARE IN VIVO L'EFFETTO CORONARO COSTRITORRE DA PITRESSINA
" Minerva Medica"
I958, 2, 4231

P. FRESIA - E. GENOVESE - A. MORTARI L'IPRONIAZIDE SVOLGE EFFETTO CORONARO DILATATORE
"Minerva Medica"
I958, 2, 4295

F. MERCIER - A. JOUVE - M. GAVEND - M.R. GAVEND - J. GUERIN -J. MERCIER
ACTION ENERGETIQUE ET METABOLIQUE CARDIAQUE DE L'IPRONIAZIDE (MARSILID)
"Société Biol. Marseille"
I958, I52, I556

J. BENAIM - M.F. DIXON JAUNDICE ASSOCIATED WITH ALMINISTRATION OF IPRONIAZID
"Brish Med. Jour.
I958, I068

M. KAHN - V. PEREZ JAUNDICE ASSOCIATED WITH ADMINISTRATION OF IPRONIAZID
"Amer. Journ. Med".
I958, 25, 898

C. RAPP - S. BENAIM TOXIC EFFECTS OF IPRONIAZID IN A PATIENT WITH ANGINA
British Med. Journ.
I958, I070

C.M.B. PARE - M. SANDIER
ACUTE HERATIC NECROSIS FOLLOWING IPRONIAZID THERAPY
Lancet
I959, 1, 282

B.H. TEDESCHI - R.E. TEDESCHI - E.J. FELLOWS
THE EFFECTS OF TRYPTAMINE ON THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM INCLUDING A PHARMACOLOGICAL PROCEDURE FOR THE EVALUATION OF IPRONIAZID LIKE DRUGS
"Jour. Pharmacol. Exper. Therap.
I959,I26, 223

A. SJOERDSMA - J.S. OATES - P. ZALTZMAN - S. UDENFRIEND
IDENTIFICATION AND ASSAY OF URINARY TRYPTAMINE APPLICATION AS AN INDEX OF MONOAMINE OXYDASE INHIBITION IN MAN
"Jour. Pharmacol. Exper. Therap.
I959, I26, 2I7

L.F. TICE MONOAMINE OXYDASE INHIBITORS - A NEW CLASS OF CENTRAL NERVOUS STIMULANTS
Pharmacy Intern.
I959, I3, 8

A. FELDSTEIN - H. HOAGLAND - H. FREEMAN
MONOAMINE OXYDASE PSYCHOENERGISERS AND TRANQUILLISERS
"Science I959, I30, 500

NEW MARPLAN A MORE ACTIVE ABINE OXYDASE REGULATOR CLINICALLY SAFER THERAPEUTICALIT MORE USEFUL FOR PROPHYLAXIS OF PAIN IN ANGINA PECTORIS AND RELIEF OF MODERATE AND DEEP DEPRESSION
Modern Drugs (Roche) Septembre I959

NARDIL ANTIDEPRESSENT PSYCHO-PHARMACOLOGIC AGENT WARNER CHILCOTT - MODERN DRUGS
Juillet I959
NIALAMIDE THERAPY IN DEPRESSIVES SYNDROMES (Pfizer)

AGEMP
POLYCOPIE
8, rue Dante
PARIS-Ve
Téléphone : ODéon 58-90